Die Bedeutung der Bindegewebsveränderungen und des Hyaluronsäure-Hyaluronidase Systems für den Rheumatismus

Sigurd Spieler

1962

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546810_0093

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Die Bedeutung der Bindegewebsveränderungen und des Hyaluronsäure-Hyaluronidase Systems für den Rheumatismus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sigurd Spieler
aus Ulm (Donau)

München 1962

A. Schubert, München 5, Corneliusstr. 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. SEITZ
Dekan: Professor Dr. W. SEITZ

Tag der mündlichen Prüfung: 8. 5. 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
INLEITUNG	5
. TEIL	
Morphologie und Chemie des normalen Bindegewebes	7
Morphologie der Grundsubstanz	9
Synthese der Mucopolysaccharide	10
Pathologie des Bindegewebes bei der Kollagenkrankheit	12
Bedeutung der Bindegewebsveränderungen für den Rheumatismus	15
I. TEIL	
Das Hyaluronsäure-Hyaluronidase System	17
Die Substrate	17
Die Fermente	18
Bindegewebe und Hyaluronidase	20
Rheumatismus und Kapillarpermeabilität	22
Nebennierenstörungen in der Pathogenese des Rheumatismus	24
Selyes Theorie vom Rheumatismus als Adaptationskrankheit	25
Hyaluronidase und Rheumatismus	31
Zusammenfassung	34
ITERATURVERZEICHNIS	35
EBENSLAUF	49

EINLEITUNG

Zu Beginn soll versucht werden, den Begriff "Rheumatismus" zu definieren. Dies stösst insofern auf Schwierigkeiten, als es sich um einen Namen handelt, dessen Ursprung Jahrhunderte zurückreicht. Er wurde von den alten Griechen geprägt und kommt von dem griechischen Wort "reo", was so viel heisst wie "fliessen". Die alten Helenen waren der Ansicht, die Krankheit fliesse irgendwie durch den ganzen Körper, was angesichts der Tatsache, dass der Schmerz bald hier, bald da auftritt, verständlich ist.

Wenn hier von Rheumatismus gesprochen wird, so wird darunter vor allem die Polyarthritis rheumatica acuta (im englischen Sprachgebrauch als "rheumatic fever" bezeichnet) und die primär chronische Polyarthritis (englisch als "rheumatoid arthritis" bezeichnet) verstanden. Klinisch sind beide Krankheitsbilder gut charakterisiert. Durch epidemiologische, bakteriologische und experimentell-pathologische Untersuchungen konnte für die Polyarthritis rheumatica acuta die Streptokokkeninfektion als Ursache sichergestellt werden. Dieselben Untersuchungsmethoden ergaben aber bei der primär chronischen Polyarthritis negative Resultate (246). Es gelingen hier weder der kulturelle, noch der serologische Nachweis einer Streptokokkeninfektion, während beim akuten Gelenkrheumatismus Serologie und Streptokokkennachweis im Rachenabstrich in einen hohen Prozentsatz positive Resultate ergeben. Dagegen ist der Hämagglutinationstest, der für die primär chronische Polyarthritis charakteristisch ist, beim akuten Gelenkrheumatismus fast immer negativ. Übergänge von Polyarthritis rheumatica acuta in primär chronische Polyarthritis sind nicht zu beobachten (246). Trotzdem bleiben für beide Krankheitsbilder viele gemeinsame Merkmale übrig, so dass ihre definitive diagnostische und ätiologische Trennung weiter diskutiert werden muss.

Im Rahmen dieser Arbeit soll vor allem auf zwei Themen eingegangen werden, die eng miteinander verbunden sind. Im ersten Teil der Ausführungen wird die Rolle, die das Bindegewebe in der Pathogenese des Rheumatismus spielt, die Beziehung des Rheumatismus zu den Kollagenkrankheiten und die Veränderungen, die sich im Verlauf der Krankheit am Bindegewebe einstellen, behandelt. Der Zweite Teil, auf den hauptsächlich in letzter Zeit das Interesse gerichtet wird, betrifft das Hyaluronsäure-Hyaluronidase System.

In den letzten Jahren wurden mehr und mehr zwei grundsätzlich unterschiedene Krankheitsgruppen des Theumatismus gegeneinander abgegrenzt. Man unterscheidet auf der einen Seite den echten infektiösen von den primär chronischen Rheumaformen. Für diese zweite Form wurde von KLEMPERER, POLLACK und BAEHR (135) um 1942 der Begriff Kollagenkrankheit geschaffen. Zu den Kollagenkrankheiten zählt man neben dem primär chronischen Rheumatismus noch eine Reihe scheinbar nicht miteinander verwandter Krankheitsbilder, die aber alle eine Gemeinsamkeit haben: Es kommt bei ihnen zu schleimiger Degeneration, zu fibrinoider Verquellung und Nekrose im Bindegewebe.

Nach einer Zusammenstellung von TISCHENDORF (257) werden dazu gezählt:

1. Primär chronische Polyarthritis einschliesslich der den Morbus Felty, Still und das Sjögren Syndrom sowie die Psoriasis begleitenden Gelenkschäden.
2. Athrosis mutilans und Akroosteolyse.
3. Osteoarthropathie hypertrophicante (Bamberger-Pierre Marie'sche Krankheit).
4. Lupus erythematodes mit abakterieller Endokarditis vom Typus Libmann-Sachs.
5. Periarteriitis nodosa und Panarteriitis.
6. Sklerodermie.
7. Dermatomysositis.
8. Myxoedema tuberosa.
9. Akrodermatitis atrophicans.

KLEMPERER (136) selbst schreibt dazu: "Der Begriff der Kollagenkrankheiten wurde ursprünglich vorgeschlagen, um gewisse aetiologisch unklare Erkrankungen in einer Gruppe zusammenzufassen, da sie trotz weitgehender klinischer und pathologisch anatomischer Verschiedenheit ein gemeinsames Merkmal zeigten, nämlich systematisierte Veränderungen der interzellulären Substanzen des Bindegewebes." Dabei ist Klemperer keineswegs der Ansicht, dass diese morphologischen Gemeinsamkeiten der Kollagenkrankheiten als Ursache eine einheitliche Pathogenese aufweisen, sondern er vertritt die Meinung, dass es gewinnbringend wäre, aus diesem Formenkreis die einzelnen nosologischen Einheiten herauszulösen, um dadurch für die weitere Forschung eine Anregung zu bekommen. Darin erblickt er auch den Wert des Begriffes "Kollagenkrankheit".

Der erste, der die biologische Bedeutung der Interzellularsubstanz des Bindegewebes als eines universellen Kolloidalsysteme des menschlichen Körpers erkannt hat, war wohl SCHADE (213). Er betonte dessen bedeutungsvolle Rolle für den Wasserhaushalt und die Erhaltung des Ionen-Gleichgewichts und sprach von einem Bindegewebsorgan. KLINGE (140) dagegen war der erste, der die Bedeutsamkeit systematisierter struktureller Veränderung der Interzellularsubstanz für die pathogenetische Erforschung menschlicher Erkrankungen verstanden und zielbewusst verfolgt hat.

Da für das Verständnis der Pathologie des Bindegewebes, wie man sie bei den Kollagenkrankheiten vorfindet, die Kenntnis der normalen Morphologie und Funktion des Bindegewebes unbedingt erforderlich ist, soll darauf zuerst eingegangen werden.

I. TEIL

MORPHOLOGIE UND CHEMIE DES NORMALEN BINDEGEWEBES

Hauptbestandteil des Bindegewebes ist ein Netzwerk aus kollagenen, elastischen und retikulären Fasern, eingebettet in einer homogenen Grundsubstanz, auch Interzellularsubstanz oder Kittsubstanz genannt. Bildungsstätte der elastischen und kollagenen Fasern sind junge Bindegewebszellen, die Fibroblasten genannt werden (160). Die physikalischen Eigenschaften des Bindegewebes, wie Festigkeit und Elastizität, hängen vom quantitativen Verhältnis der einzelnen Bindegewebselemente ab, also vom Verhältnis Fasern : Kittsubstanz. Je nach Festigkeit der interfibrillären Bindungen der Kollagenfasern einerseits und vor allem von der Art und dem Zustand der sie verkittenden Mucopolysaccharide andererseits erhält man lockeres oder festeres Gewebe. Anscheinend hat besonders die Chondroitinschwefelsäure diese Kittfunktion zu erfüllen (177). Die Feinstruktur der Fasern des Bindegewebes entzieht sich der lichtmikroskopischen Sichtbarkeit. Sie war der Schwerpunkt elektronenmikroskopischer Untersuchungen der letzten Jahre. Die kollagene Faser ist aufgrund der neueren submikroskopischen Erkenntnisse aus Urfibrillen zusammengesetzt (262). In den Feinbau der Kollagenfibrillen hat ebenfalls die Elektronenmikroskopie Einblick gebracht (267). Es findet sich eine Querstreifung, die eine Periode von 640 Å aufweist. Dazwischen sind 13 dunkle Bänder erkennbar (185). Dies weist darauf hin, dass in Richtung der Fibrillenachse Abschnitte mit grösserer Elektronendichte mit solchen einer lockereren Elektronendichte abwechseln.

Mit Hilfe der Bindegewebsversilberung war es möglich, auch im Elektronenmikroskop die verschiedenen Bindegewebsfasern voneinander abzugrenzen. Während nun embryonale Fasern die Silberpartikel unregelmässig an ihrer Oberfläche ablagern, zeigt sich im Laufe der Entwicklung eine zunehmende Tendenz zur regelmässigen Anlagerung der Schwermetallpartikel an ihrer Oberfläche im Bereich der D-Teile (periodische Aussenversilberung) (123).

Bei einer Weiterdifferenzierung des Bindegewebes tritt eine prinzipielle Änderung dieses Versilberungsmodus ein. Beim ausgereiften Kollagen werden die Schwermetallgranula nicht mehr an der Oberfläche der Fibrillen, sondern im inneren Teil ihrer D-Teile gefunden, wodurch die Querstreifung der Fibrillen dieses Bindegewebstyps noch hervorgehoben wird. Ein solcher Befund (periodischer Innenversilberung) ist kennzeichnend für reifes Kollagen (123). 1935 wurde im Hautkollagen eine Kohlenhydratkomponente gefunden (85), die für die Versilberung verantwortlich sein soll (84). Auf die Kohlenhydrate im Kollagen ist deshalb in neuerer Zeit wieder das Interesse gerichtet, weil viele Befunde dafür sprechen, dass Kohlenhydrate oder Glykoproteine in irgendeiner Weise an der Bildung von Fasern beteiligt sind (84). Eine weitere Methode, die Einblick in den Aufbau des Bindegewebes gewährt, stellt die Röntgenfeinstrukturuntersuchung dar. Mit ihrer Hilfe konnte sichergestellt werden, dass sich in den Fibrillen Polypeptidketten befinden, die in ihrem Aufbau ähnlich einem Kristallgitter angeordnet sind. In den

Fibrillen herrscht eine Ordnung mit periodisch wiederkehrenden Atomgruppierungen, sowohl in der Längs- aus auch in der Querrichtung. Physikalische Untersuchungen lassen erkennen, dass einerseits die Fibrillen aus Filamenten zusammengesetzt sind und diese wiederum aus Protofibrillen (262). Mit weiteren physikalischen Methoden wurde festgestellt, dass die Moleküle in diesem Milieu in Form einer Tripelhelix zusammengefasst sind. Von den retikulären Fasern, die man in der Normalhistologie von den Kollagenen unterscheidet, kann angenommen werden, dass es sich dabei um Jugendformen der kollagenen Fasern handelt (262). Zwischen elastischen und kollagenen und auch retikulären Fasern besteht eine Verwandtschaft. Dies ist auch anzunahmen, weil elastische Fasern in jedem Bindegewebe vorkommen.

Auf das kollagene Bindegewebe, das aus dem Mesoderm stammt, ist bei der Analyse rheumatischer Gewebsveränderungen das Hauptinteresse gerichtet.

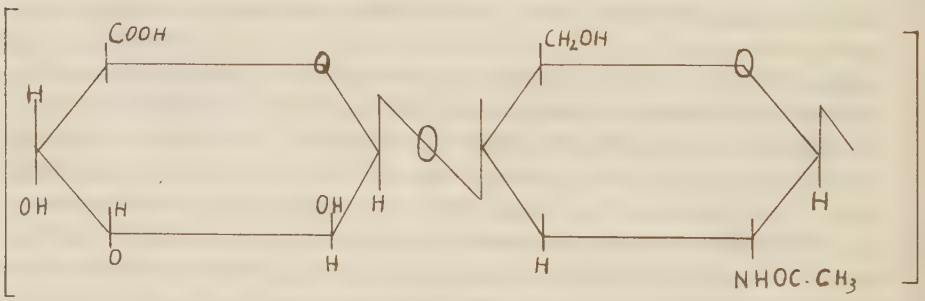
Es enthält neben den Fasern Eiweisskörper, deren Aminosäurenzusammensetzung der der Serumeiweisskörper, und eine Zuckerkomponente, die den Glucoproteiden des Serums entspricht. Als weiterer Hauptbestandteil erscheinen die Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure (20), (179). Beide kommen meist nebeneinander vor, Hyaluronsäure mehr in unstrukturiertem, Chondroitinschwefelsäure in strukturiertem Gewebe (173).

Die Zusammensetzung (172), (176), (177) der beiden charakteristisch viskose Lösung gebenden, optisch aktiven Polysaccharidsäuren geht aus folgendem Schema hervor:

Hyaluronsäure:	Chondroitinschwefelsäure:
Glucuronsäure	Glucuronsäure
+ N-Acethylaminoglucose	+ N-Acethylaminogalaktose
$(\pm H_2SO_4)$	$+ H_2SO_4$

Die Hyaluronsäure kann, muss aber nicht mit H_2SO_4 verestert sein.

Nach K. H. MAYER und FELLIG (180) ist die Hyaluronsäure nach folgendem Prinzip gebaut:



Beide Säuren liegen in polymerer Form als langkettige Moleküle (bis 10 000 Å)

mit säurelabilen ß-glycosidischen Bindungen vor (75), (20), (49), (178), (180), (125). Die sich vielfach wiederholenden kleinsten Einheiten sind glucuronido-N-Acethylhexosamenide, deren Raumstruktur durch Permetylierung und Perjodatabbau wahrscheinlich gemacht werden konnte. Der Polymerisationsgrad ist abhängig von ph, Ionenumgebung, oxydierenden Agentien und spezifischen Depolymerasen und kann in Präparaten sehr wechseln (Molekulargewicht von 200.000 bis zu mehreren Millionen). Vom Polymerisationsgrad ist die Wasserbindungskraft eines Bindegewebes und damit Festigkeit, Elastizität und Plastizität abhängig. Hyaluronsäure besteht auch in Form von Proteinkomplexen, aber während Chondroitinschwefelsäure-Proteinkomplexe relativ stabil sind, zerfallen erstere leichter. Solche Komplexe liegen in den Heparin-Eiweisskomplexen und den Kollagen-Polysaccharidkomplexen vor. Bei der Fibrillogenese scheinen solche Beziehungen für die Faserbildung wichtig zu sein. Der Fibrillogenese folgt die Bündelung von Fibrillen zu Fasern. Die Verkittung der Fibrillen erfolgt durch die Kittsubstanz.

MORPHOLOGIE DER GRUNDSUBSTANZ

Die Grundsubstanz stellt in der Erforschung der Gewebe von jeher das grösste Problem dar. Lichtmikroskopisch hat man dabei den Eindruck, dass es sich um amorphes Material handelt, in welches die Zellen und Fasern eingebettet sind. Physiologisch ist diese Grundsubstanz das Medium, in dem der Stoffwechsel und der Stoffaustausch zwischen Gewebszelle und Kapillare ermöglicht wird.

Elektronenoptisch findet sich ein Gitter solitärer Fibrillen, die sich durch ihre periodische Struktur ebenfalls als den kollagenen Elementen zugehörig erweisen. Trotzdem handelt es sich dabei nicht nur um einen Filz aus Protofibrillen, da sich in den Zwischenabständen dieser periodischen Struktur stets noch sehr viel feinere Strukturelemente nachweisen lassen. Die Untersuchung eines solchen Häutchens, das eine Muskelfibrille umgibt und als Gummihäutchen (262) bezeichnet wird, ergibt, dass es sich dabei um eine äusserst vielfältige chemische Zusammensetzung handelt.

Ein Gummihäutchen ist aus Mucopolysacchariden zusammengesetzt, es enthält (vorwiegend) Chondroitinsulfate, Keratosulfate und andere chemische Substanzen. Der Ursprungsort des Stoffwechsels der Grundsubstanz sind die Fibroblasten. Sie sind das wichtigste Zellelement des Bindegewebes (103). Die Achillessehne des Neugeborenen oder die Schwanzsehne der jungen Ratte enthalten relativ viel Kittsubstanz und wenig Fibrillen. Die Fibrillen sind zudem dünn und zeigen eine diffuse Aussenversilberung. Im Alter kommt es zu einer Abnahme der Kittsubstanz und einer zunehmenden Dicke der Fibrillen (103). Eine Minimalmenge von Kittsubstanz ist für die Stabilität des Bindegewebes notwendig, löst man die Mucopolysaccharide durch Hyaluronidase heraus, so lockert sich das Gefüge der Kollagenfibrillen.

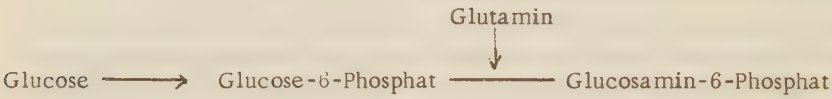
Bemerkenswert ist noch, dass die Sehne eines ruhiggestellten Muskels wieder

in den neugeborenen Zustand zurückkehrt, mit Zunahme der Kittsubstanz und Abnahme der Fibrillendicke. Bei Remobilisierung ist der Vorgang reversibel (103). Dies zeigt auch, dass es sich bei dem Bindegewebe nicht um totes Gewebe handelt, sondern dass es sich den Anforderungen des Organismus anzupassen vermag. Die Entzündung des Bindegewebes geht ebenfalls mit einer Veränderung der Kittsubstanz einher. Es ist noch nicht entschieden, ob es dabei zu einer Vermehrung der Mucopolysaccharide oder zu einer Depolymerisation kommt (103). Der klinisch feststellbaren Schwellung entspricht histologisch eine Quellung, die ihre Ursache in einer Erhöhung der Wasserbindungskraft der Kittsubstanz hat.

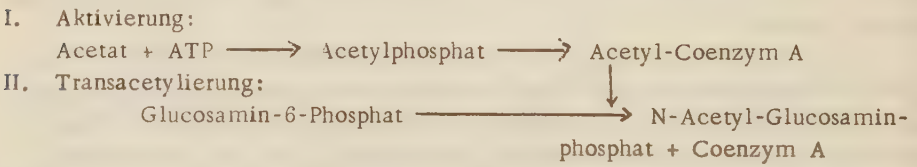
Dies alles weist darauf hin, dass primäre Schädigungen des Bindegewebsapparates sich nicht an den Fasern, sondern an der Kittsubstanz abspielen und macht die Bedeutung der Kittsubstanz in der Pathogenese rheumatischer Veränderungen klar.

SYNTHESE DER MUCOPOLYSACCHARIDE

Bei der Frage nach der Synthese der Mucopolysaccharide sind die Synthese in der Zelle und die Polymerisations- und Depolymerisationsvorgänge ausserhalb der Zelle zu trennen. Bei der Synthese in der Zelle erfolgt als erstes die Aminierung der Zucker, und zwar die Bildung der Aminozucker D-Glucosamin und D-Galactosamin. Die Synthese mit Glutamin als Quelle der Aminogruppe (190) lässt sich folgendermassen darstellen:



In einem zweiten Schritt erfolgt die Acetylierung der Aminogruppe. Die Energie, die dieser Vorgang benötigt, liefert die Adenosintriphosphorsäure (ATP). Die Acetylierung erfolgt in zwei Stufen (30), (34), (103).



Die Bildung der Polysaccharide aus den acetylierten Aminozuckern ist an das Uridintriphosphat gebunden (UTP) (103):

Dieser aktivierte Aminozucker bildet die Ausgangsbasis für die Synthese der Disaccharide, die die Grundeinheit der Polysaccharide darstellen. Auch die Glu-

curonsäure muss aktiviert werden, bevor sie für die Disaccharidbildung zur Verfügung steht (244), (245), (246), (103). Sie entsteht folgendermassen aus aktivierter Glucose:

UDP-Glucose + 2 DPN^+ (Diphosphorpyridinnucleotid) $\longrightarrow$ UDP-Glucuronsäure + 2 DPNH + 2 H^+

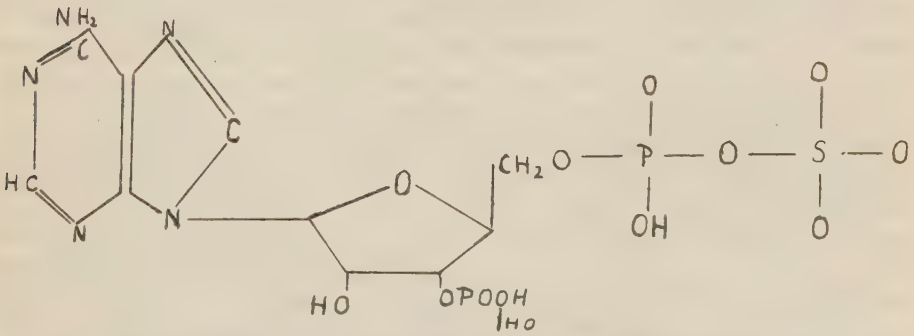
Die Polymerisation von Disacchariden und Polysacchariden ist ebenfalls an Nucleotide gebunden. Ein grosser Teil der Mucopolysaccharide der Grundsubstanz ist, wie die Chondroitinschwefelsäure und Keratoschwefelsäure, mit H_2SO_4 verestert. Der Gehalt an sulfatierten Mucopolysacchariden ist von Bedeutung für die mechanischen Eigenschaften des Bindegewebes. Der Knorpel z.B. enthält vorwiegend Chondroitinschwefelsäure, der Nucleus pulposus Chondroitinschwefelsäure und Keratoschwefelsäure. Der Schwefel entstammt anorganischen Sulfatquellen, die Bereitstellung geschieht durch verschiedene Enzyme. Das Sulfat wird für die Sulfatierung der Polysaccharide erst als "aktives" Sulfat verfügbar (103).

Das aktive Sulfat ist eine Verbindung von Sulfat und ATP:

ATP + SO_4 $\longrightarrow$ Adenosin-5-phosphosulfat + Pyrophosphat

Adenosin-5-phosphosulfat + ATP $\longrightarrow$ "aktives Sulfat" + ADP

Ein Transferasesystem überträgt von diesem aktiven Sulfat die Sulfatgruppe auf Phenole. Die Übertragung auf Aminozucker ist noch nicht bewiesen, aber wahrscheinlich. Das aktive Sulfat hat folgende Formel (103):



Wie der Stoffwechsel in den zellarmen Geweben, wie Knorpel und strafferen Bindegeweben, in denen Durchblutung und Sauerstoffversorgung schlecht sind, vor sich geht, ist noch problematisch. Der Energiebedarf für die extrazellulären Polymerisationsvorgänge ist vielleicht sehr klein und könnte zum Teil den Abbauvorgängen entnommen werden (103). Es besteht jedoch kein Zweifel, dass die Synthese des Kollageneiweisses und der Mucopolysaccharide eine energetisch enzymatische Zelleistung ist (103).

Charakteristisch für das Bindegewebe ist, dass die Ernährung der Fibroplasten

selbst vom Zustand der Grundsubstanz abhängt, da die Diffusion von Sauerstoff, Salzen und Zucker und Aminosäuren aus der Blutbahn zu den Bindegewebszellen die Grundsubstanzschranke überwinden muss. Durch einen hohen Polymerisationsgrad der Mucopolysaccharide wird die Diffusion erschwert, durch niedere Polymerisationsgrade erleichtert (103).

PATHOLOGIE DES BINDEGEWEBES BEI DER KOLLAGENKRANKHEIT

Nach diesem kurzen Überblick über Aufbau, Funktion und Stoffwechsel des normalen Bindegewebes, aus dem auch ersichtlich sein soll, dass noch keineswegs alle Probleme, die dieses so wichtige "Organ" betreffen, geklärt sind, ist es uns möglich, das pathologische Bindegewebe darzustellen, wie man es bei den Kollagenkrankheiten und speziell beim Rheumatismus vorfindet.

Beim akuten und chronischen Rheumatismus sind die Veränderungen im wesentlichen durch drei Phasen gekennzeichnet (139):

1. Es kommt zu einer stärkeren Durchtränkung und Aufquellung des Bindegewebes, die Fasern zeigen fibrinoide Verquellung und fibrinoide Nekrose.
2. Es entwickelt sich ein Granulationsgewebe mit grossen Histiozyten und Riesenzellen, es entsteht das charakteristische Geipel-Aschoff'sche Knötchen.
3. Schliesslich kommt es noch zu Vernarbungsvorgängen.

Das erste und lange Zeit einzige morphologische Substrat des Rheumatismus war das Aschoff'sche Knötchen. Es bildet den Mittelpunkt der Diskussion über die Histologie des Rheumatismus. Regelmässig kommt es vor beim akuten Gelenkrheumatismus. Man beobachtet es ebenfalls am Myocard, wo es charakteristisches Kennzeichen der rheumatischen Myocarditis ist. Es kommt aber nicht nur im Interstitium des Herzens, sondern auch in der Muskulatur vor, anscheinend nach einer primären parteillen Schädigung der Muskelfasern (63), (64). ASCHOFF (9) selbst beschreibt es folgendermassen: "Es sind dies zellige Wucherungen, die regelmässig in der Nachbarschaft kleiner oder mittelgrosser Gefässe liegen und oft die innigste Beziehung zur Adventitia zeigen. Diese Knötchen sind klein und entstehen durch Zusammenlagerung aufallend grosser Elemente mit ein oder mehreren abnorm grossen, leicht eingekerbten oder polymorphen Kernen. Diese Zusammenlagerung der Zellen erfolgt in der Form eines Fächers oder einer Rosette. Die Peripherie wird dann von den grossen Kernen, das Zentrum von dem oft zu einem schwächer oder anders färbbaren, anscheinend aus nektrotischen Massen zusammenfliessenden Protoplasma der Zellen gebildet."

Zellen, Kittsubstanz und Fasern stehen in enger Beziehung zueinander. Ihr Verhältnis und ihre strukturelle Anordnung sind für die Art eines bestimmten Bindegewebes verantwortlich. Pathologische Veränderungen eines Gewebes sind gekennzeichnet durch eine entweder über das Mass des normalen fortgeschrittene Differenzierung oder dadurch, dass die Differenzierung gegenüber der Norm "zurückver-

legt" ist (104). Das Bindegewebe ist kein totes Gewebe, obschon seine Stoffwechselumsätze sehr gering sind. Über die Entstehungsweise der Riesenzellen des Aschoff'schen Knötchens wurden im Laufe der Jahre die verschiedensten Meinungen geäussert.

Nach GROSS und EHRLICH (88), (89) und ebenso nach SAIGO (208) sind sie myogenen Ursprungs. MURPHY (184) dagegen hält sie für Sarkoplasma geschädigter Myocardfibrillen mit proliferierten Muskelzellkernen oder synzytiale Zellmassen myogenen Ursprungs, wobei er diese Knötchen als "myofiber Aschoff bodies" bezeichnet. SWIFT (251) ist der Meinung, dass diese Zellelemente aus Gefässendothelien bestehen.

Ebenfalls zur Annahme zweier verschiedener Entstehungsarten der Riesenzellen kamen WAGNER und TEDESCHI (260) aufgrund ihrer histologischen Untersuchungen von 400 Herzohr-Biopsien und 30 weiteren Herzen. Der für die Aschoff'schen Knötchen spezifische Riesenzelltyp fand sich sowohl im Bereich des Myocards, als auch in muskelfaserfreien Bezirken. Ein zweiter Riesenzelltyp schien sich aus geschädigten Muskelfasern zu entwickeln und wurde ausser beim akuten Gelenkrheumatismus bei Riesenzellmyocarditis, Periarteriitis nodosa und Lupus erythmatodes beobachtet. Nach MASSHOFF und REIMERS (162) ist die Zellulation der subakuten 2. Phase, die erst das typische Rheumagranulom entstehen lässt, sekundär und dient der Resorption des geschädigten, bzw. nekrotischen Materials, die im Granulom auftretenden basophilen Zellen sind Histiozyten. Aus den der Resorption und Verdauung dienenden histiozytären Zellen sollen auch die funktionell gleichgestellten Riesenzellen entstehen. Andere Zellen, wie Lymphozyten, Plasmazellen und eosinophile Leukozyten sowie Fibroblasten, können je nach den Umständen das Reaktionsbild vervollständigen. Als Ursprung der für das Aschoff'sche Knötchen typischen Riesenzelle betrachten die Autoren Zellen des reticuloendothelialen Systems.

Ein weiteres histologisches Charakteristikum der rheumatischen Bindegewebsläsion ist die fibrinoide Degeneration, die KLINGE (141), (142) als charakteristisch für die rheumatische Polyarthritis in den Vordergrund stellt. Er meint, dass sich aus derselben das Aschoff'sche Knötchen und schliesslich die rheumatische Narbe entwickelt. Nach NEUMANN (186) ist die fibrinoide Bindegewebsveränderung als Degeneration der Kollagenfaser anzusehen.

Am Anfang der fibrionoiden Degeneration steht ein circumscriptes Oedem mit einer dadurch bedingten Volumenzunahme des Bindegewebes. Das Oedem bewirkt nicht nur eine physikalische Änderung der bindegewebigen Strukturen etwa im Sinne der Auftreibung und Gefügelockerung, sondern auch vor allem eine chemische Beeinträchtigung der Grundsubstanz. Die ödembedingte Verquellung kollagener Fasern geht mit einer Dekollagenisierung einher und macht die ihrer Kittsubstanz entblössten Fasern versilberbar, die nach fermentanalytischen Untersuchungen aber nicht echten Retikulinfasern entsprechen (162). Die Entwicklung fibrinoider Nekrosen ist immer an eine Entzündung gebunden. Entzündungen aber führen zu vermehrter Permeabilität, zu Exsudation, Insudation und evtl. zu Neu-

bildung von zelligen Elementen im Bindegewebe. Die fibrinoide Degeneration ist also keine rheumaspezifische Bindegewebsveränderung, sondern kann bei allen Vorgängen, die mit einer Seruminsudation einhergehen, vorkommen. Es handelt sich dabei aber nicht um eine primäre Degeneration der Fasern, sondern um eine Aufquellung, besser Durchflutung der fibrinoiden Grundsubstanz durch humorales Eiweiss (155). Diese Exsudation und Insudation sind die wesentlichen Vorgänge, die zu den mikroanatomisch nachweisbaren Veränderungen führen.

KLINGE (139) verband die vorher von TALALAJEW (253) erhobenen Befunde fibrinoider Veränderungen und schleimiger Verquellung des Bindegewebes bei rheumatischen Erkrankungen mit gleichartigen Gewebsschäden im allergischen Tierkörper. Seiner Ansicht nach ist das Aschoff'sche Knötchen die morphologische Antwort auf eine allergische Reaktion beliebiger Ätiologie. SWIFT (250) hat unabhängig von Klinge dieselbe ätiologische Hypothese vertreten. Ebenso wie die Ansichten über Entstehungsweise und Aufbau des Aschoff'schen Knötchens auseinandergehen, sind die verschiedenen Autoren in ihren Anschauungen über die fibrinoide Degeneration geteilter Meinung. Bei rheumatischer Arthritis wurde sie ebenfalls von BENNET (15) demonstriert. Von ALBERTINI und METAXAS (4) stellten fest, dass sich die fibrinoide Degeneration nicht bei experimentell allergischen Reaktionen beobachten lässt. Sie sind der Auffassung, dass sie nur für den rheumatischen Bindegewebsschaden charakteristisch sei. Sie unterscheiden fibrinoide Degeneration mit Fibrinolyse und fibrinoide Nekrose als verschiedene Intensitätsgrade der Veränderung.

FAHR (60) wiederum hält sie für eine besondere Verlaufsform des Rheumatismus. Wieder anderer Ansicht ist dagegen EHRLICH (51), der die histologischen Befunde wie fibrinoide Degeneration und Aschoff'sches Knötchen als "unspezifisch" bezeichnet, und der eine Koagulation der Grundsubstanz mit Präzipitation von Fibrinoid vermutet. Auch nach KLEMPERER (136) ist die Genese des Fibrinoids bei verschiedenen morphologischen Veränderungen verschiedener Natur. Er beobachtete fibrinoide Veränderungen bei allen Vorgängen, die mit einer Seruminsudation des Bindegewebes einhergehen: bei allergischen Zuständen, Magengeschwür verschiedenen Infektionskrankheiten wie Tbc, Lues, Diphtherie, Arteriosklerose, bei Lupus erythematodes und Endangitis obliterans; also u.a. auch bei Krankheiten, die in letzter Zeit unter dem Begriff "Collagen diseases" zusammengefasst wurden. ALTSCHULER und ANGEVINE (5), (6) fanden Fibrinoid in Zysten, Ganglien, Placenten und arteriosklerotischen Läsionen, sie vermuten, dass die Ausfällung saurer Mucopolysaccharidkomplexe zur Fibrinoidbildung führen. Sie stellten fest, dass Seren bei chronischer Polyarthritis, nicht aber Normalseren eine Zunahme der Viskosität von Mucopolysacchariden bewirken. Sie fanden auch Mucopolysaccharide in rheumatischen Knötchen. Die Fasern des Kollagens selbst schienen fibrinoid verquollen, degeneriert und schliesslich in die homogene Masse zu zerfallen. Deshalb nahmen sie an, dass Fibrinoid aus Kollagen entstehe. Diese Auffassung wurde jedoch durch histologische Untersuchungen widerlegt, denn die bei Polyarthritis charakteristische Aminosäure Hydroxyprolin wurde im Fibrinoid

nicht gefunden (23), (128), (269).

Die neueren Befunde sprechen alle dafür, dass es aus dem Serum stammende, durch Entzündung in das Bindegewebe eingedrungene Stoffe sind, die die Erzeugung des Fibrinoids bewirken (103).

GILTIN, CRAIG und JANEWAY (78), die Gewebeschnitte von Patienten mit Polyarthritis, Lupus erythematodes, Dermatomyositis, subakuter und chronischer Glomerulonephritis und Periarteriitis nodosa mit einem fluorescinmarkierten Kaninchen-Antiserum gegen menschliches Fibrin, Albumin und Globulin untersuchten, kamen zu dem Schluss, dass mindestens ein Teil des bei Kollagenosen gefundenen Fibrinoids mit Fibrin identisch sei. Nach färberischem und enzymatischem Verhalten handelt es sich tatsächlich um Fibrin (26). Dass das Fibrinoid färberisch nicht durchgehend die Eigenschaften von Fibrin offenbart, braucht dieser Tatsache nicht entgegenzustehen; dies kann Folge des Alterns und der dadurch bedingten Kondensierung sein. Mit dem Nachweis von Fibrinoid in dem für die Quellung verantwortlichen Oedem ist dessen entzündlicher Charakter festgelegt, die fibrinoide Degeneration somit das Ergebnis einer sero-fibrinösen Exsudation. Das Fibrinoid besteht demnach im wesentlichen, wenn auch nicht ausschliesslich, aus Fibrin, das aus der Blutbahn eingedrungen ist. Auch nach MEYER (181) entsteht es in der Hauptsache aus dem Blut aus Exsudatfibrin. EHRLICH (51) nimmt ebenfalls ein solches Zusammenwirken von Serumeiweiss und Grundsubstanz an. Für den Eiweisscharakter sprach schon die alte Beobachtung, dass nach Trypsinverdauung die scheinbar verschwundenen kollagenen Fasern wieder zum Vorschein kamen, sie waren also nur maskiert. Fermente wie Kollagenase und Hyaluronidase verdauen in vitro zwar Kollagen und Kittsubstanz, sie greifen aber nicht Fibrinoid an. Chemisch finden sich im Fibrinoid Aminosäuren wie Tryptophan, Tyrosin, Cystin, Cystein, die nicht aus den Bindegewebsanteilen stammen können, sondern eingedrungenem Eiweiss angehören (103).

Zusammenfassend kann man über die histologischen Veränderungen des Bindegewebes, die beim Rheumatismus gefunden werden, sagen, dass es sich zwar sehr oft um typische Veränderungen handelt, dass aber von einer Spezifität im strengen Sinne des Wortes nicht gesprochen werden kann. Den Fibroblasten und der Grundsubstanz wird man in Zukunft besondere Aufmerksamkeit schenken müssen, da sie nicht nur für den Rheumatismus, sondern auch für zahlreiche andere Krankheiten wesentliche Bedeutung haben.

BEDEUTUNG DER BINDEGEWEBSVERÄNDERUNGEN FÜR DEN RHEUMATISMUS

Betrachtet man die pathologisch anatomischen und histologischen Veränderungen, die man bei den Kollagenkrankheiten und speziell beim Rheumatismus vorfindet, so muss es überraschen, wie monoton sie im Vergleich zu der Vielzahl der klinischen Erscheinungsformen sind, die uns die Kollagenosen zeigen. Das mag damit zusammenhängen, dass das gefässarme Stützgewebe nur beschränkte

Reaktionsmöglichkeiten hat und auf verschiedene schädigende Einflüsse immer nur dieselbe oder eine ähnliche histologisch anatomische Antwort geben kann.

Die verschiedensten Untersuchungen haben gezeigt, dass es sich beim Bindegewebe weder um ein totes, noch um ein amorphes Gewebe handelt, sondern dass es am ständigen Auf- und Abbau der Organe teilnimmt. Die wesentlichen pathogenetischen Veränderungen spielen sich nicht an den Fasern, sondern in der Kittsubstanz ab. Diese bestimmt auch die mechanischen Eigenschaften eines Bindegewebes und ist für eine Reihe krankhafter Symptome wie Schwellung und Exsudation verantwortlich. Über qualitative Veränderungen der chemischen Bestandteile der Kittsubstanz wie Mucopolysaccharide und Glucoproteide können noch keine Aussagen gemacht werden. Mikroanatomisch fassbare Veränderungen, wie sie das Aschoff'sche Knötchen und die fibrinoide Degeneration darstellen, sind nicht rheumaspezifisch, sondern unspezifischer Natur. Sie werden sowohl bei den Kollagenkrankheiten, als auch zum Teil bei allergischen Reaktionen beobachtet. Es ist nicht möglich, aus dem histologischen Substrat allein die Diagnose einer Rheumatismusform zu erkennen.

II. TEIL

DAS HYALURONSÄURE-HYALURONIDASE SYSTEM

Der Problemkreis Hyaluronsäure-Hyaluronidase interessiert ständig mehr die verschiedensten Fachrichtungen.

Zu seiner Kenntnis haben seit über 20 Jahren Chemiker, Physiologen, Histologen, Pathologen und Kliniker der verschiedensten Spezialrichtungen beigetragen.

Seitdem die Bedeutung des Mucopolysaccharids Hyaluronsäure und des Ferments Hyaluronidase für die mesenchymale Grundsubstanz, insbesondere für den Stoffwechsel (Permeabilitäts- und Viskositätsänderung und Spreadingwirkung) erkannt wurde, gewinnt die biologische Wirkung der Hyaluronsäure und seines Ferments für den Kliniker zunehmend an Interesse. Zahlreiche, namentlich amerikanische Arbeiten haben sich mit dem Vorkommen der beiden Stoffe und insbesondere mit den Inhibitoren der Hyaluronidase beschäftigt.

Der erste, der auf dieses System hinwies, war DURAN-REYNALS im Jahre 1928 (43). Er beobachtete, dass gleichzeitig mit Stierhodenextrakt injizierte Farblösungen in die Haut von Kaninchen schneller eindrang und sich auch rascher und weiter im Gewebe ausbreitete als dies sonst der Fall war. Er bezeichnete diesen diffusionsbeschleunigenden Faktor als "spreading factor" (Ausbreitungsfaktor) und schrieb ihn einer Substanz zu, die in dem Stierhoden enthalten sein musste.

Erst durch spätere Arbeiten fand er, dass es sich um ein Ferment handelte. CHAIN und DUTHIE (28) fanden dann 1939, dass dieses Ferment die Hyaluronsäure angreift. Wegen seiner Wirkung auf Hyaluronsäure, die 1934 von MEYER und PALMER (17) aus dem Glaskörper des Auges (Hyalos = Glas) isoliert wurde, nannte man das Ferment Hyaluronidase. Es ist allerdings noch nicht gelungen, ein reines Ferment zu erhalten, das Hyaluronsäure definiert abbaut, sondern es handelt sich dabei um Fermentkomplexe.

DIE SUBSTRATE

Aus vielen tierischen Organextrakten und schleimigen Sekreten lassen sich typische Mucingerinnsel ausfällen. Die oft charakteristische hohe Viskosität dieser Flüssigkeit beruht auf ihrem Gehalt an Polysacchariden.

Nach GIBIAN (71) kennen wir drei Gruppen von derartigen Schleimstoffen (Mucinen):

1. Mucoitinschwefelsäure
2. Chondroitinschwefelsäure
3. Hyaluronsäure

In embryologischer Hinsicht kann man sie einteilen in solche epithelialer und solche mesodermaler Herkunft.

In diesem Zusammenhang sind nur letztere von Interesse, also die Chondroitinschwefelsäure und die Hyaluronsäure, da nur die ihnen zugrunde liegenden sauren

Mucopolysaccharide von der Hyaluronidase gespalten werden. Chondroitinschwefelsäure und Hyaluronsäure sind die wichtigsten Bestandteile der mesodermalen Gewebe,von denen das gesamte Bindegewebe des menschlichen und tierischen Organismus abstammt. Extrem reich an Hyaluronsäure sind der Augenglaskörper (17), die Whartonsche Sulze der Nabelschnur, die Sehnen, der Nucleus pulposus der Zwischenwirbelscheiben und die Synovialflüssigkeit der Gelenke (175), (198), (221). Sie kommt ferner vor im Kammerwasser, im Lungengewebe, in verschiedenen Tumoren, in der menschlichen Haut zusammen mit Chondroitinschwefelsäure. Letztere wurde im Gegensatz zu Hyaluronsäure auch in den Wänden von Arterien, Arteriolen und Venen nachgewiesen (77). Weiter kommt die Hyaluronsäure aber noch in einem ganz anderen biologischen Bereich vor: Zahlreiche Bakterien haben polysaccharidhaltige Kapseln. Unter ihnen bilden vor allem etliche hämolytische Streptokokken der Gruppen A und C Hyaluronsäure (174), teils als Bausteine ihrer Kapseln während der mucoiden Phase, teils auch unter Abscheidung in die Kulturlösung.

Hyaluronsäure und Chondroitinschwefelsäure spielen im menschlichen und tierischen Organismus als Hauptbestandteile der Binde- und Stützgewebsgrundsubstanz eine wichtige Rolle. Sie sind Kittsubstanz für die kollagenen Fibrillen, beziehungsweise verbindende Füllung der Zwischenzellräume. Durch Änderung ihres physikalischen Zustandes wird der Wasserhaushalt des Gewebes, der Augen- und Gelenkflüssigkeiten geregelt (77). Gleicherweise haben sie Bedeutung für den Austausch der Stoffwechselprodukte, indem sie Permeabilitätsänderungen von Membranen, z.B. Kapillarmembranen ermöglichen. Ausserdem bilden sie eine schützende Barriere gegen Infektionen. Nach GIBIAN (75), (77) können Mucine epithelialer Herkunft, also aus dem Ekto- oder Endoderm stammender Organe von Hyaluronidase nicht abgebaut werden. Es werden also z.B. weder Speichelmucin noch die Mucoitinschwefelsäure des Magenschleims trotz ähnlichen Baus, noch das verwandte Heparin angegriffen.

DIE FERMENTE

Wie bereits erwähnt, werden die sauren Mucopolysaccharide durch Mucopolysaccharidasen (Hyaluronidasen) abgebaut. Auf die diffusionssteigernde, bzw. permeabilitätsfördernde Wirkung der Hyaluronidasen wurde schon hingewiesen. Injiziert man intradermal, subkutan oder intramuskulär irgendeine Lösung, so verstärkt Hyaluronidasezusatz deren Diffusion ins umliegende Gewebe. Dieses vermehrte "spreading" wird augenfällig durch das beschleunigte Verschwinden der durch das Injektionsvolumen hervorgerufenen Quaddel (77). Es wird vor allem aber sichtbar bei Zusatz von Farbstoffen aller Art, auch von fluoreszierenden oder radioaktiven Substanzen oder von Röntgenkontrastmitteln. Das Ausmass der Spreading-Wirkung ist abhängig von der Art und dem Zustand des betreffenden Gewebes (77), (161), (232). Ferner sind Alter, Rasse, Geschlecht und Gesundheitszu-

stand des Individuums von Bedeutung. Injiziert man einen Farbstoff ins Kniegelenk, so wird dieser bei gleichzeitiger Anwendung von Hyaluronidase beschleunigt durch die Nieren ausgeschieden, als Zeichen einer erhöhten Durchlässigkeit der Synvialmembran (77). Ähnliche Versuche lassen sich in vitro und in vivo mit Frosch- und Kaninchenlinsen, mit getrockneten und überlebenden Harn- und Gallenblasenmembranen (223), (224), mit Lungengewebe und Faszialmembranen (35) anstellen.

KELEMEN und Mitarbeiter (130) benützten Hyaluronidase erstmals als entzündungsauslösendes Agens für die Injektion unter die Plantaraponeurose der Ratte. Es kommt dabei zu vorübergehendem Auftreten von Oedemen.
Histologische Untersuchungen im Injektionsbereich von Hyaluronidase zeigen, dass das entstehende Oedem von einer eigentlichen entzündlichen Reaktion im Sinne einer zellulären Infiltration mit Leukozyten und darauffolgender Bindegewebsproliferation begleitet ist (107). Gibt man im Tierversuch intravenös ausreichende Mengen roher Hyaluronidase beliebiger Herkunft, so tritt infolge erhöhter Kapillarpermeabilität Blutflüssigkeit aus unter Bluteindickung und Oedembildung an den Extremitäten (53). Dass Diffusionswirkstoff (Spreading-Factor = Hyaluronidase) und Permeabilitätswirkstoff unterschieden werden können (172), (177), (252), wurde von BENDITT und Mitarbeitern (14) zumindest für die Wirkung höchst gereinigter Testeshyaluronidase auf Kapillaren sicher nachgewiesen.

Entsprechend der Verbreitung und Bedeutung der Grundsubstanzen kommt die Hyaluronidase überall dort vor, wo eine Zustandsänderung dieser Substanzen aufgetreten ist oder erreicht werden soll. Man findet sie in Bakterien, in Giften von Insekten und gewissen Schlangen (44), (45), (46). Ferner wird sie gefunden bei malignen Tumoren (32), (168), in den Wänden des Verdauungs- und Harntraktes, in pathologischen Gallenblasen, in Milz, Lunge, Ovar, Plazenta, Hirn, Niere und Leber, in Schilddrüsenextrakten, in Hypophysenpräparaten, im Harn und im Rachengewebe (76). Das hyaluronidasereichste Organ ist der Hoden von Menschen und Säugetieren (76).

GIBIAN (76) Weist auch noch auf gewebseigene Hyaluronidasen hin, die den Zustand der für die Bindegewebssubstanz wichtigen Hyaluronsäure wesentlich beeinflussen.

Die Hyaluronidasen begünstigen das Eindringen von Bakterien, von bakteriellen und tierischen Giften. Diese durch Hyaluronidase beschleunigte und vermehrte Diffusion von Toxinen, Viren, Bakterien, Impfstoffen, Farbstoffen, gewissen Tumoren, wie auch die Verstärkung allergischer Reaktionen in und unter der Haut, beruht zum Teil auf einem Abbau der Mucopolysaccharidsäuren, die eine Gewebsschranke gegen Invasionen aller Art bilden, zum Teil wohl auch auf der Eigenschaft der Hyaluronidasen, die Oberflächenspannung herabzusetzen (22). Der Abbau der Hyaluronsäure geht unter Viskositätsverlust vor sich, im Zusammenhang damit entsteht eine Permeabilitätssteigerung innerhalb des Gewebes (21).

Die chemische Wirkung (vor allem in vitro) der Hyaluronidase besteht nach GIBIAN (75) in einem stufenweisen hydrolytischen Abbau der Mucopolysaccharide.

1. Zunächst erfolgt eine Aufspaltung von Anhydridbindungen. Diese ist begleitet von einem Viskositätsabfall und vor allem dem Verlust der Fähigkeit, mit Serum-Albumin beim Ansäuern ein Gerinnsel zu bilden.
2. Die weitere Hydrolyse zu immer noch polymeren, noch nicht dialysablen Produkten ist vom Verschwinden der Viskosität und vom danach folgenden Ausbleiben einer Trübung zusammen mit Albumin begleitet.
3. Die dritte Stufe ist die Aufspaltung zu niederen Oligosacchariden, wahrscheinlich aus je einer Molekel Acetylhexosamin und Glucuronsäure bestehenden Disacchariden.
4. Die letzte Stufe ist schliesslich die Aufspaltung zu Monosacchariden.
5. Soweit Schwefelsäure in der Molekel gebunden war, kann auch diese zu irgendeinem Zeitpunkt noch abgespalten werden.

Am schnellsten verlaufen die Vorgänge 1 und 2 (Minuten bis wenige Stunden), 3 und 4 setzen erst danach ein. Im Prinzip hat man es also mit der Wirkung mindestens einer Depolymerase -1., 2-, einer Mucopolysaccharase -3-, einer Mucooligosaccharase -4- und einer Sulfatase -5- zu tun (95). Ob man es tatsächlich mit einem Gemisch aller dieser Einzelfermente zu tun hat oder ob einige prostetische (Wirk)-Gruppen auf einem Apo(Träger)-Ferment vereinigt sind, lässt sich nicht sagen. Eine Trennung in Co- und Apofermente ist bis jetzt noch nicht beschrieben. Im Zusammenhang mit dieser Wirkungsspezifität besteht eine Substratspezifität. Nicht alle Hyaluronidasen verschiedener Herkunft haben den gleichen Wirkungsbereich. Während rohe Testeshyaluronidase sowohl Hyaluronsäure und deren Schwefelsäureester wie Knorpel-Chondroitinschwefelsäure abzubauen vermag, wirken Pneumokokkenhyaluronidasen nur auf Hyaluronsäure und Hyaluronschwefelsäure. Streptokokkenhyaluronidase schliesslich kann nur noch Hyaluronsäure angreifen (75).

Die Wirkung der Hyaluronidase ist stark von der Temperatur, dem ph und dem Milieu abhängig, bei letzterem spielen die Salzkonzentrationen, die Aktivatoren und Inhibitoren eine grosse Rolle. Für rohe, nicht inhibitorfreie Hyaluronidasen ist charakteristisch, dass ihre Wirksamkeit an eine optimale Salzkonzentration, die nicht wesentlich über- oder unterschritten werden darf, gebunden ist. Dies kann vielleicht Bedeutung für die physiologische Steuerung der Hyaluronidase im Organismus haben (75).

BINDEGEWEBE UND HYALURONIDASE

Das Binde- und Stützgewebe besteht, wie im ersten Teil beschrieben wurde, aus einem Netzwerk von elastischen und kollagenen Fasern und der dazwischengelagerten Bindegewebsgrundsubstanz. Je nach Festigkeit der interfibrillären Bindungen der Kollagenfasern und vor allem der Art und dem Zustand der sie verkittenden Mucopolysaccharide erhält man lockeres oder festeres Gewebe. Normaler-

weise kommt ausserhalb der Zellen und Gefässe keine freibewegliche Flüssigkeit vor. Alles Wasser liegt im Bindegewebe gebunden vor (55), teilweise adsorptiv an den Oberflächen der Kollagenfibrillen, vor allem aber im Gel der hochpolymeren Mucopolysaccharide, speziell der Hyaluronsäure (179). Freie punktierbare Flüssigkeit gibt es im Interstitium nicht (270). Solche tritt nur bei anormalem Zustand der Grundsubstanz, etwa auch nach Abbau der Mucopolysaccharide durch Hyaluronidase auf. Parallel mit derartigen peripheren Oedemen geht eine Viskositätsminderung der hyaluronsäurehaltigen Gelenkflüssigkeit (198).

Zwischen Kreislauf (Kapillaren und Lymphbahnen) und Zellen besteht keine direkte Berührung (55). Daraus ergibt sich die grosse Bedeutung der Bindegewebsgrundsubstanz (also des Polymerisationsgrades der Mucopolysaccharide) für den Austausch der Stoffwechselprodukte und des Wassers (177) im Gewebe und damit für dessen Wachstum. Dies trifft ganz besonders für die gefässarmen bradytrophen Gewebe zu (158).

> Die inneren Gefässwandschichten und zwar 2/3 der Media und Intima gehören zu den gefässlosen Gewebsteilen, welche in ihrer Ernährung nur von den Gesetzen der Diffusion abhängig sind. Für diese Gewebe, zu denen auch Knorpel und Linse gehören, hat BÜRGER (24) die Bezeichnung "bradytrophes" Gewebe gewählt.

Neben dieser Kitt-, Speicher- und Transportfunktion der Grundsubstanz, hat sie, besonders in der Haut, nach aussen hin Bedeutung als schützende Barriere gegen Infektionen (47), (48), (177), woran wieder die Mucopolysaccharidsäuren wesentlichen Anteil haben (48). In diesem Zusammenhang ist das Vorkommen von Hyaluronidase bei manchen tierischen Giften und vor allem Bakterien verständlich. Sie eröffnet den Weg in den Organismus für die Toxine und die Erreger selbst. Umgekehrt kann aber auch eine durch irgendwelche Umstände verminderte Permeabilität und Diffusibilität des Gewebes zu einer sonst nicht üblichen Keimanreicherung führen, wodurch normalerweise nicht pathogene Keime zu Infektionen Anlass geben können (77).

Aus dem Vorangehenden wird auch der Wirkungsmechanismus der Spreading-Faktoren verständlich. Jeder Abbau der Mucopolysaccharide erhöht die Diffusibilität der Grundsubstanz. Die Permeabilität der Kapillarwände beruht wesentlich auf der Durchlässigkeit der die Endothelzellen verbindenden und von diesen gebildeten Kittsubstanz (29). Die Kittsubstanz ist ein heterogenes Gemisch hochpolymerer Substanzen und besteht aus Proteinen und Mucopolysacchariden (MASSHOFF und Mitarbeiter (162)). Sie enthält nach GIBIAN (77) keine von Hyaluronidase angreifbaren Substrate. Auch die von den Blutproteinen gebildet endokapilläre Schicht wird natürlich von Hyaluronidasen nicht beeinflusst, dagegen wohl die dritte Kapillarkomponente, die bindegewebige perikapilläre Schicht. Diese scheint eine Stütze der Kapillarwand darzustellen, bei deren Abbau Hyaluronidase es doch sogar zum Brüchigwerden der Kapillaren (Fragilität) kommen kann (29), (47), (77), (270).

Die Frage nach der Art normaler und anormaler Veränderungen der Grundsubstanz hängt eng mit der Untersuchung der Mechanismen zusammen, die die Festigkeit des Kittes, den Wasserhaushalt, den Flüssigkeitsaustausch und die Diffusion der Stoffwechselprodukte zwischen Zellen und Gefässen regulieren (77). Grundsätzlich kann man sich vorstellen, dass die hierfür verantwortlichen Mucopolysaccharide in einem gewissen Gleichgewicht mit den Gewebshyaluronidasen stehen. Veränderungen dieses Systems können dabei sowohl auf verstärkter, als auch auf einer verminderten Aktivität der Fermente beruhen. Die Ursache kann dabei in einer vermehrten oder verminderten Produktion, aber auch in einer verstärkten Aktivierung oder Hemmung gelegen sein. Auf der anderen Seite können aber auch die Mucopolysaccharidsäuren qualitativ (bezüglich des Polymerisationsgrades) wie quantitativ verschieden produziert werden. Hier bleibt die Frage offen, ob Hyaluronidasen auch ihre Synthese oder nur ihren Abbau katalysieren (77).

Nach RÖSSING (209) beeinflussen die Hyaluronidasen durch stärkere oder geringere Depolymerisation und Spaltung der Mucopolysaccharide, bzw. der entstehenden Disaccharide den Grad der Viskosität des Wasser- und Ionenbindungsvermögens.

RHEUMATISMUS UND KAPILLARPERMEABILITÄT

Weiter soll nun auf zwei Komplexe eingegangen werden, die eng miteinander verknüpft sind und in einem Zusammen- und Wechselspiel stehen.
Das ist einmal die beim Rheumatismus neben einer gestörten Durchblutung (7), (59), (80), (81), (146), (154), (202), (212), (233), (242) beobachtete Störung der kapillären Permeabilität und zum anderen das Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System, das beim Rheumatismus ebenfalls gestört sein soll.

Die Permeabilität der Kapillarwände beruht wesentlich auf der Durchlässigkeit der die Endothelzellen verbindenden Kittsubstanz (29); diese enthält aber keine durch Hyaluronidase angreifbaren Substrate. Auch die von Blutproteinen gebildete endokapillare Schicht wird natürlich von Hyaluronidasen nicht beeinflusst, dagegen wohl die dritte Kapillarkomponente, die bindegewebige perikapillare Schicht. Diese scheint eine Stütze der Kapillarwand darzustellen, bei deren Abbau durch Hyaluronidase es bis zum Brüchigwerden (Fragilität) der Kapillaren kommen kann (29), (47), (270).

Die rheumatische Permeabilitätspathologie ist das gesuchte Zwischenglied zwischen Ursache des Rheumatismus, die vom Infekt bis zur Antigen-Antikörperreaktion weitgehend klarliegt und den im ersten Teil der Ausführungen beschriebenen morphologischen Veränderungen, die bei rheumatischen Erkrankungen vorliegen (101).
Unter Permeabilitätsläsionen versteht man eine veränderte Durchlässigkeit der semipermeablen Membranen, welche vor allem in den Gefäss- und Kapillarwänden das ernährende Substrat von den Geweben abgrenzen und die Zellen selbst von den interstitiellen Räumen scheiden (201).

Die Blutgewebsschranke, also das Gefässendothel spielt bei allen pathologischen Prozessen eine grosse Rolle. Die regelrechte, elektive Funktion der Blutgewebsschranke bezeichnet man als Normorie. Die Störung dieser Funktion als Dysorie, sie ist mehr oder weniger hochgradig etwas sehr Häufiges.

Die abgrenzenden Membranen werden dabei für grosse molekulare Eiweisskörper (Albumine) durchlässig. Es treten aber auch native, unabgebaute Eiweißstoffe über. Die Plasmaeiweisskörper treten in die interstitiellen Räume ein und verursachen einen in jeder Beziehung krankhaften Stoffwechsel. Die Albumine lassen sich direkt in den unter Hyaluronideseeinwirkung auftretenden Ergüssen nachweisen, sie rufen leichte nephrotische Symptome und in der Leber eine Erweiterung der Dissé'schen Räume hervor. Es konnte dabei gleichzeitig ein relatives Absinken des Albumingehalts des Plasmas nachgewiesen werden (100).

Es wurden ferner unabhängig von diesen Untersuchungen Angiogramme durchgeführt (145), (154), und dabei wurde in akuten Fällen eine akute Strömungsverlangsamung infolge Einengung der Arteriolen nachgewiesen. Bei den Fällen von chronischer Polyarthritis wurde neben einer Strömungsverlangsamung auch ein abnorm weites Offenstehen der arteriovenösen Anastomosen beobachtet. LEB (153) wies durch systematische arteriographische Untersuchungen nach, dass beim Gelenkrheumatismus schwere und ausgedehnte Gefäßschädigungen, mangelhafte und völlig fehlende Füllung der peripheren Arterien trotz negativer Knochen- und Weichteilbefunde vorhanden waren.

Nach KERSLEY (134) ist beim Rheumatismus die Hautelastizität herabgesetzt, was er für den Ausdruck einer Gefäss- und Gewebsschädigung hält. Auch nach RATSCHOW (201) sind alle krankhaften Prozesse der rheumatischen Gruppe mit einer Permeabilitätsläsion verbunden.

EPPINGER (55) sah bei Rheumatikern den Landi'schen Versuch, d.h. die Eindickung des Blutes im peripheren Teil eines gestauten Gliedes positiv. Ausserdem beschrieb er (54) eine Permeabilitätsstörung am Salamander durch Rheumatikerserum. KÜSTER und Mitarbeiter (147), (148), (149), (150), (151), (152) haben im Rheumatikerserum eine permeabilitätssteigernde Substanz nachgewiesen. Nach ihnen ist die Blutflüssigkeit in einer Weise verändert, die absolut gewebsfeindlich ist. Mit Rheumatikerserum erzeugte KÜSTER (147), (149), (151) eine intensive hämorrhagische Entzündung mit nachfolgender Nekrose auf der Bauchhaut des Meerschweinchens, bei i.v. Injektion trat in einem hohen Prozentsatz der Tod der Versuchstiere ein. An isolierten Frischherzen bewirkte das Patientenserum in kurzer Zeit Herzstillstand. Bei Kontrollversuchen mit Normalserum war die Reaktion schwächer.

Der chronische Gelenkrheumatismus entsteht gern im azidotischen und im stickstofferetinierenden Organismus. Die Retention aber ist bedingt durch die kapillären Durchblutungsstörungen und den dadurch verursachten mangelnden Abtransport der Stoffwechselschlacken und die verminderte Zufuhr von Sauerstoff. Der Mangel an Sauerstoff aber führt wieder zu einer lokalen Gewebshypoxämie,

die durch ein perikapilläres Oedem als Folge der gestörten Permeabilität eine weitere Verstärkung erfährt (163). Erst die Durchblutungsstörung der Peripherie soll die pathologisch-anatomischen Veränderungen, wie Entleimung der Grundsubstanz, fibrinoide Verquellung und Nekrose sowie die Entwicklung des Granulationsgewebes mit den Aschoff'schen Knötchen bedingen. Ebenfalls einen Hinweis auf die Bedeutung der Permeabilität beim Rheumatismus gibt die kapillarabdichtende Wirkung mancher antirheumatischer Therapeutika, wie z.B. des Cortison.

Ausgehend von diesen Tatsachen lag es nahe, den Ursachen dieser Permeabilitäts- und Durchblutungsstörungen nachzugehen, um so neue Erkenntnisse über die Pathogenese des Rheumatismus zu gewinnen und vielleicht auch neue Wege der Therapie zu finden. Als Ursache der Permeabilitätsstörungen beim chronischen Rheumatismus kommen nach HARTMANN (101) verschiedene Faktoren in Betracht:

1. Die Dyscortie, d.h. die Verschiebung des Verhältnisses der Gluco- zu den Mineralocorticoiden oder nach ihren am besten bekannten Vertretern die Verschiebung des Cortison-DOCA (Desoxycorticosteronacetat)-Verhältnisses zu Gunsten des DOCA.
2. Die Dysproteinämie, d.h. die quantitative Veränderung der Serumeiweisskörper. Die deutlichsten Veränderungen sind Abnahme der Albumine und der Alphaglobuline und Vermehrung der Gammaglobuline. Durch den Albuminabfall wird der kolloid-osmotische Druck des Plasmas gesenkt und eine Kapillarexsudation gefördert. Bei dieser serösen Exsudation treten die Bluteiweisskörper nach ihrer Grösse in der Reihenfolge Albumine, Gamma-, Alpha-, Bettaglobuline ins Gewebe aus. Dadurch wird die Dysproteinämie verstärkt, und es entsteht ein circulus vitiosus, der die Fixierung der Gewebsschäden bewirkt.
3. Die Dysfermentie, wobei die Störung im Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System gemeint ist.

NEBENNIERENRINDENSTÖRUNGEN IN DER PATHOGENESE DES RHEUMATISMUS

In verschiedenen Beobachtungen war HENCH (109-114) aufgefallen, dass Lebererkrankungen, Schwangerschaft oder Verschluss der Gallenwege Remissionen bei chronischen rheumatischen Erkrankungen herbeiführen konnten. Seit langem schon war bekannt, dass Operationen, Unfälle, auch schwere psychische Traumen zu einer Besserung des Rheumatismus führen konnten. Diese Tatsachen konnte Hench nicht mit einer bakteriellen Ätiologie dieser Krankheit in Einklang bringen, und er erwog deshalb den Einfluss hormonaler Faktoren, dabei dachte er in erster Linie an die Nebenniere.

Bis jetzt sind schon über 40 Nebennierenrindenhormone bekannt, die wegen ihrer zum Teil verschiedenen Wirkungsweise in drei Gruppen eingeteilt werden:

1. Mineralocorticoide mit hauptsächlicher Wirkung auf den Elektrolythaushalt.
2. Glucocorticoide mit hauptsächlicher Wirkung auf den Kohlenhydrat- und Ei-

weißstoffwechsel.
3. Hormone mit androgener Wirkung.

Die Wirkung der Glucocorticoide auf das Bindegewebe besteht in einer Hemmung verschiedenartiger proliferativer Reaktionen (248). Ganz allgemein wirken die Glucocorticoide auf das Bindegewebe im Sinne einer Alterung. Die Fibrillen-Neubildung wird vermindert, der Polymerisationsgrad nimmt zu (102).
FICK (69) wies im Tierversuch nach, dass es durch Cortison zu einer Beschleunigung des Reifungsprozesses am jungen Bindegewebe kommt. Seiner Ansicht nach bewirkt das Cortison eine schnellere Einstellung und Stabilisierung des biochemischen Gleichgewichts im Bindegewebe.
Entzündliche Reaktionen des Bindegewebes, die auf verschiedenartigste Weise ausgelöst sein können, werden durch Cortison gehemmt (16), (42), (74), (235). Ebenfalls hemmend wirkt Cortison auf die Permeabilität der Grundsubstanz (189). Als Hyaluronidasehemmer (18), (217), (219), (241), (263) wirkt das Cortison auch einer Depolymerisation der Chondroitinschwefelsäure und Hyaluronsäure durch das Ferment Hyaluronidase entgegen und verhindert so eine Auflösung der Kittsubstanz mit nachfolgender seröser Exsudation.
Nach FILLIP (70) blockiert das Cortison die Biosynthese des Histamin und anderer biogener Amine, wodurch die Permeabilität der Kapillaren und die Durchlässigkeit des interstitiellen Gewebes ebenfalls sinkt.

SELYES THEORIE VOM RHEUMATISMUS ALS ADAPTATIONSKRANKHEIT

SELYE (227), (230) stellt nun seine "Stress" Theorie auf, in der er Abwehrreaktion gegenüber verschiedenartigen schädigenden Einwirkungen (Infekt, Kälte, Hunger, psychische Faktoren), die den Organismus treffen, in der Weise zu deuten versucht, dass gewisse endokrine Drüsen imstande sind, "Substanzen" zu produzieren, die gegenüber derartigen schädigenden Einflüssen - er bezeichnet sie zusammenfassend als "stressor agents" - eine Schutzwirkung ausüben.
Nach Selyes Meinung sind zwar verschiedene Drüsen daran beteiligt, aber unter ihnen kommt der Nebennierenrinde die Hauptbedeutung zu. Er bezeichnet den Rheumatismus einfach als Adaptationskrankheit, das heisst der Organismus kann sich den gegebenen Umständen nicht anpassen.
Andere Untersucher gaben an, dass "Stress", verursacht durch Kälte (157), durch Hungernlassen (238), (237), ebenso experimentell erzeugte Allergie (19) den "spreading effect" der Hyaluronidase hemmt.
Nach Selyes Theorie wäre der Rheumatismus durch eine Verminderung der Glucocorticoide oder eine Vermehrung der Mineralocorticoide, d.h. durch eine Verkleinerung des Glucocorticoid : Mineralocorticoid Quotienten bedingt. Es sei hier eine kurze Übersicht über die sehr interessanten experimentellen Untersuchungen

Selyes und anderer Autoren gegeben, die zum Teil miteinander übereinstimmen, sich aber auch teilweise widersprechen:

1943 und 1944 untersuchten SELYE und Mitarbeiter (226) erstmalig die Wirkung von Desoxycorticosteron auf adrenalektomierte Ratten. Sie fanden bei hoher Dosierung des Hormons histologische Veränderungen des Myokards. Bei adrenalektomierten Ratten waren diese Veränderungen stärker, ebenso nach Entfernung der Schilddrüse oder nach Kälteeinwirkung. Selye bezeichnete diese histologischen Veränderungen als "rheumatisch", die Veränderungen am Myokard nannte er identisch den Aschoff'schen Knötchen, und er gab ausserdem an, gelegentlich eine Periarteriitis nodosa beobachtet zu haben.

Selye deutete die Ähnlichkeit zwischen den experimentell mit Desoxycorticosteron (DOCA) erzeugten Läsionen und dem menschlichen Rheumatismus als ein Zeichen, dass die Nebennierenrinde in der Pathogenese des Rheumatismus eine bedeutsame Rolle spiele. Er führte dann weitere Versuche durch und konnte an der Formalinarthritis der Ratte die entzündungsfördernde Wirkung von DOCA zeigen (228), (229).

In einer anderen Versuchsanordnung verwendete er Formalinlösungen in einer Konzentration von 1 - 4 %, welche er in einer Menge von 0,1 ccm unter die Plantaraponeurose von Ratten injizierte. In kurzer Zeit entwickelte sich eine intensive Hyperämie und ein Oedem der ganzen Pfote. Ca. 10 Tage nach Abklingen dieser akuten Phase wird eine vorwiegend durch Bindegewebsproliferation charakterisierte chronische Phase manifestiert. Histologisch sieht Selye in der akuten Phase eine Ähnlichkeit mit den Befunden des akuten Gelenkrheumatismus, in der chronischen Phase mit denjenigen der primär chronischen Polyarthritis. Die entzündlichen Veränderungen werden durch Cortison und ACTH gehemmt, durch DOCA und Hypophysenvorderlappenextrakt verstärkt (230). Letzteres konnten auch andere Autoren bestätigen (247), (248), (259), (268).

Allerdings hemmt Cortison nicht nur die durch DOCA ausgelösten Entzündungen, sondern die auf verschiedenartigste Weise hervorgerufenen entzündlichen Reaktionen (16), (42), (74), (87), (169), (235), (254). Dabei werden sowohl die beim akut entzündlichen Geschehen auftretenden Störungen der Permeabilität, als auch die im späteren Verlauf einsetzende proliferative Neubildung von Bindegewebe beeinflusst (194), (200), (204), (247). Ebenfalls ist bekannt, dass Cortison die Permeabilität der Grundsubstanz vermindert (189). Cortison ist demnach imstande, die proliferative, durch DOCA verursachte Entzündung in wenig differenziertem mesenchymalem Gewebe zu hemmen.

Selye ist nun der Meinung, dass durch chronischen Stress eine dauernde Überproduktion von Mineralocorticoiden der Nebennierenrinde hervorgerufen wird und es dadurch zu rheumatischen Veränderungen kommt.

Eine Zeitlang schien die Theorie Selyes richtig zu sein, übereinstimmend wurde anfangs eine Nebennierenrindenschwäche beim Rheumatismus, später ein Überwiegen der Mineralocorticoide festgestellt, und schliesslich blieb nur noch eine Ver-

minderung einzelner Fraktionen im 17-Ketosteroid-Diagramm des Harns als mehr oder weniger charakteristisch für diese Erkrankung übrig.

Auch der Behauptung, dass die an der Ratte mit Desoxycorticosteron erzeugten Gewebsläsionen, denen des menschlichen Rheumatismus gleichen, wurde widersprochen. Die Veränderungen, die FASSBENDER (61), (62) fand, zeigten eine gewisse Ähnlichkeit mit den Bildern von Selye. Die Herzmuskulatur zeigte ein geringes interstitielles Oedem, zwischen den stellenweise geschädigten Muskelfasern lagen Züge und auch kleine Häufchen von Histiozyten und Lymphozyten. Er fand jedoch nirgends typische rheumatische perivasculäre Granulome oder fibrinoide Verquellungsherde, nirgends gingen die Veränderungen über das Bild einer unspezifischen interstitiellen Myokarditis hinaus.

Die erzeugten Gelenksveränderungen bestanden aus histio- und lymphozytären Infiltraten in der Synovialmembran, mit zum Teil erheblicher Bindegewebsproliferation in den Synovialzotten und in den Sehnen. Trotz dieser erheblichen produktiven Veränderung fanden sich jedoch auch hier keine rheumatischen Granulome oder fibrinoide Verquellung.

Nach Fassbender hat Desoxycorticosteron hinsichtlich seiner Gewebswirkung eine gewisse Gemeinsamkeit mit der hohen Wirkung des Histamins. Beide bewirken eine Belebung des Mesenchyms, erhöhen die Kapillarpermeabilität und aktivieren die Hyaluronidase. In einer anderen Arbeit wird berichtet, dass beim nebennierenlosen Tier Histamin viel toxischer wirkt als beim Normaltier (218).

FASSBENDER (61), (62) kommt zu dem Schluss, dass die durch DOCA produzierte Entzündung keine Ähnlichkeit mit den Läsionen beim menschlichen Rheumatismus hat und dass der Rheumatismus keine "Adaptationskrankheit" im Sinne von Selye ist, wenn auch den Nebennierenrindenhormonen ein Einfluss auf die Steuerung der Mesenchymreaktion und den Entzündungsablauf zugestanden werden muss.

Auch andere Autoren (258) fanden keine Knötchen, die mit den Aschoff'schen Knötchen zu vergleichen waren.

STUDER (248) betont, dass sich die experimentell erzeugten Veränderungen nicht auf eine dem Rheumatismus entsprechende Lokalisation wie Gelenke und Herzmuskel beschränken, sondern überall im wenig differenzierten mesenchymalen Gewebe, wie im Fettgewebe, im Bindegewebe der quergestreiften Muskulatur, im Interstitium der Nieren und sogar im Knochenmark gefunden werden. So kann die These Selyes, wonach die rheumatischen Erkrankungen durch chronischen Stress mit ständiger Überproduktion von Mineralocorticoiden zustande kommt, nicht als tierexperimentell bewiesen betrachtet werden.

KENDALL (132) diskutiert ebenfalls die verschiedenen Möglichkeiten einer Beteiligung der Nebenniere an der Pathogenese des Rheumatismus. Er unterscheidet folgende Möglichkeiten:

1. Nebennierenüber- oder -unterfunktion (Stresshypothese)
2. Produktion eines pathologischen Hormons
3. Gestörtes Gleichgewicht zwischen den einzelnen Nebennierenrindenhormonen

Alle drei Möglichkeiten erscheinen ihm jedoch als unwahrscheinlich. Er sucht vielmehr den pathogenetischen Mechanismus bei der Allergie.
Andere Autoren (68) weisen auf die enorm hohen Dosen von Cortison und ACTH hin, die bei der Behandlung des Rheumatismus benötigt werden und die in keinem Verhältnis zu den physiologischerweise vorkommenden Dosen stehen. Sie denken dabei an eine bestehende Blockierung des Gewebes gegen Glucocorticoide. Dieselben Autoren beschreiben eine Steigerung der Gewebsempfindlichkeit gegen Glucocorticoide nach Salhumin- und Schwefelbädern und sprechen von einer Deblokkierungswirkung dieser Bäder. Ausserdem wiesen sie nach, dass durch kombinierte Cortison-Bäderbehandlung mit wesentlich geringeren Hormonmengen anhaltende subjektive Besserungen der Gelenksbeschwerden erzielt werden können.
Weitere Erfolge wurden durch Implantationen von Hypophysenvorderlappengewebe erreicht (66), (67). Nach Salhuminbändern wurde ein erhebliches Ansteigen der Gesamtcorticoid-Ausscheidung festgestellt (117), was auf eine Aktivierung der Nebennierenrinde, die über ACTH-Ausschüttung zustande kommen soll, zurückgeführt wird (216).
Eine überraschende Beobachtung machten 1949 LEWIN und WASSEN (156). Durch eine Kombination von DOCA und Ascorbinsäure liessen sich bei rheumatischen Arthritiden bis zu 24 Stunden anhaltende Besserungen erzielen. Wurden die beiden Mittel getrennt injiziert, blieb die Wirkung aus. Bei kritischer Betrachtung ergibt sich, dass diese Form der Behandlung bei einem Teil der Kranken tatsächlich eine allerdings vorwiegend subjektive Besserung herbeizuführen scheint, dass eine cortisonähnliche Wirkung dabei jedoch mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Dagegen kann der mit DOCA + Ascorbinsäure erzielte Effekt in vielen Fällen auch mit Scheinmitteln aufrecht erhalten werden (37), (159), (197), (214).

HOLLEY (120) diskutiert 1956 die Beteiligung der Nebennierinde an der Pathogenese des Rheumatismus. Nach ihm spricht für eine Beteiligung:

1. die Muskelschwäche, die chronische Müdigkeit und Steifheit der Gelenke.
2. die prompte Wirkung des Cortisons, die der objektiv fassbaren histologischen Besserung vorausgeht.

Gegen die Beteiligung der Nebennieren sprechen:

1. die Tatsache, dass bei Morbus Addison keine chronische Polyarthritis beobachtet wird.
2. dass bei Polyarthritis keine morphologischen Nebennierenveränderungen gefunden werden.

Von verschiedenen Therapeutika, die beim Rheumatismus Anwendung finden, wurde behauptet und nachzuweisen versucht, dass sie mindestens teilweise über die Nebennierenrinde oder die Hypophyse in das Krankheitsgeschehen eingreifen (38), (90), (91), (189). Von Salicylaten wurde behauptet, dass sie in hohen Dosen einen cortisonähnlichen Effekt auslösen sollen (90), (91). Dass diese Anschauungen nicht zutreffen, bewies MATHIES (163), (164), (165), der zeigen konnte, dass die Antihyaluronidasewirkung der Antirheumatika durch eine Heparinausschüttung aus dem Nebennierenmark vermittelt wird. Diese Annahme fusst

auf der Beobachtung, dass durch Adrenalin und Noradrenalin beim adrenalektomierten Tier eine Hyaluronidasehemmung erreicht wird, während die üblicherweise wirksamen Antirheumatika am adrenalektomierten oder am ergotamin-behandelten Normaltier eine Antihyaluronidasehemmung vermissen lassen, ferner auf dem chemisch-photometrischen Nachweis einer Katecholaminausschüttung durch die geprüften Antirheumatika, auf der bekannten Hyaluronidasehemmung durch Heparin sowie auf dem Ausfall der Hyaluronidasehemmung durch die geprüften Substanzen nach vorgängiger Protaminsulfat-Verabreichung. Trotzdem sollen die früheren Arbeiten kurz gebracht werden, wenn sie auch heute teilweise nicht mehr anerkannt werden, denn es erscheint interessant zu zeigen, wie sich die Anschauungen in den letzten Jahren z.T. geändert und erweitert haben.

KELEMEN (130) beobachtete nach Verabreichung von Salicylsäure einen Eosinophilensturz. Histologisch wurden die Zeichen der Alarmreaktion, Vitamin C-Abfall und Lipoidschwund der Nebennierenrinde festgestellt. Ausserdem konnte der Autor Hyperämie und Oedeme, die er durch Injektion von Hyaluronidase unter die Plantaraponeurose der Ratte erzeugt hatte, sowohl durch Salicylate, als auch durch ACTH und Cortison hemmen. Nach beidseitiger Adrenalektomie wurde dieser Effekt nicht beobachtet. Nach einem anderen Bericht üben die Salicylate über die Hypophyse ihre Wirkung auf die Nebenniere aus (38).

Ein anderes sehr interessantes Therapeutikum, das auch zum Teil über die Nebenniere wirken soll, ist das Bienengift. Es ist ein altes Mittel der Volksmedizin, und seine gute Wirkung beim Rheumatismus ist schon lange bekannt.

TERC (256) war der erste, der systematisch Bienenstiche in der Therapie rheumatischer Erkrankungen anwandte. Diese Versuche sind in den letzten Jahrzehnten von vielen Seiten in anderer Form wieder aufgenommen und fortgeführt worden (73), (116), (129), (222). Es ist gelungen, Anhaltspunkte über den Wirkungsmechanismus zu bekommen, wenn er auch noch nicht völlig geklärt ist.

Neben einer Lokalreaktion (Hyperämie) kommt der Allgemeinreaktion wohl die grössere Bedeutung zu. 1936 konnte nachgewiesen werden, dass bei Rheumatikern nach Bienengiftanwendung der Cholesterinspiegel im Blut stark ansteigt, während er bei Nichtrheumatikern normal bleibt (36).

Andere Autoren (265) zeigten im Rattenversuch, dass der Ascorbinsäuregehalt nach Bienengiftinjektionen als Zeichen einer vermehrten Ausschüttung von Cortison abnahm. Es wird daher Zufuhr hoher Vitamin C-Dosen bei therapeutischer Anwendung von Bienengift empfohlen. Bei experimentell durch Formalin hervorgerufenen Gelenksentzündungen wurde seine Wirksamkeit ebenfalls nachgewiesen.

Histamin, das im Bienengift zu 1 - 1,5 % enthalten ist (203) und vielleicht auch durch das Bienengift freigesetzt wird, entfaltet seine Wirkung, indem es Adrenalin zur Ausschüttung bringt (65).

Auf die Stress-Wirkung des Bienengifts wird ebenfalls hingewiesen. Es ist sowohl an einen zentral über das ACTH verlaufenden Angriffspunkt, als auch an eine direkte Wirkung auf die Nebenniere zu denken, was ja auch die Adrenalinausschüttung beweist.

Auch die Erfolge der Oestrogene (133) und Gold-Wismut Therapie (98), die bei Arthritiden zu verzeichnen sind, werden zum Teil auf eine ACTH- und Cortisonwirkung zurückgeführt (121). Wenn man abschliessend die Kenntnisse über die therapeutische Wirkung von ACTH und Cortison zusammenfasst, so ist zu sagen, dass

1. die Nebennierenrinde in dem gesamten Geschehen zwar eine gewisse Rolle spielt, dass es aber nicht berechtigt ist, für die Wirkung eines Antirheumatikums eine Aktivierung der Nebennierenrinde verantwortlich zu machen.
2. Eine Funktionsschwäche der Nebenniere oder ein Dyscortizismus im Sinne einer Verschiebung des Quotienten Mineralocorticoide : Glucocorticoide zugunsten der Mineralocorticoide ist nicht nachweisbar. Ebenso ist ein Glucocorticoidmangel beim Rheumatismus nicht nachgewiesen und kann auch nicht als Symptom gewertet werden (183).
3. Die guten therapeutischen Erfolge, die sich mit Cortison erzielen lassen, beruhen nicht auf einer spezifischen Wirkung, sondern auf einer lokalen unspezifischen Dämpfung der Reaktionslage des Bindegewebes gegenüber schädlichen Reizen (146). Die herabgesetzte Ansprechbarkeit ist teils auf verminderte Synthese (oder vermehrten Abbau) mesenchymaler Glucoproteide, teils auf einen entzündungswidrigen, antiallergischen Einfluss der Nebennierenrindenhormone auf Arteriolen und Kapillaren zurückzuführen. Die Bildung von Granulationsgewebe, und zwar der Fibroblasten und der Grundsubstanz, ist verzögert, was klinisch in einer schlechten Wundheilung zum Ausdruck kommt (10), (33), (235). Die Permeabilität der Grundsubstanz wird herabgesetzt (189). Ein weiterer Effekt besteht in der Umwandlung der Hyperergie der Gelanke in eine Hyp- oder Anergie (97). Die Synovia der Gelanke zeigt unter ACTH und Cortison eine Abnahme der Zellzahl der Plasmazellen und Lymphozyten (115). Eine weitere günstige Wirkung haben die Nebennierensteroide in fast allen Fällen auf den Allgemeinzustand des Patienten. Neben Rückgang des Fiebers (beim akuten Gelenkrheumatismus) zeigt sich eine deutliche Abnahme der Blutsenkungsgeschwindigkeit, die Anämie bessert sich, der Appetit wird wieder hergestellt.

Die Frage, ob Nebennierenrinden-Störungen als Ursache des Rheumatismus infrage kommen, kann also nach den heutigen Erkenntnissen verneint werden. Die von Selye verfochtene Theorie vom Rheumatismus als Adaptationskrankheit trifft wahrscheinlich nicht zu, obwohl ein Zusammenhang mit dem Gesamtphänomen des Stress durchaus vorhanden sein kann.

Wenn man nun der Frage nachgeht, welche Rolle die Hyaluronidase speziell beim Rheumatismus spielt, so stösst man dabei im wesentlichen auf zwei Theorien, zu denen sich als dritte die nur vereinzelt aufgestellte Ansicht gesellt, dass das Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System keinerlei pathogenetische Bedeutung für rheumatische Erkrankungen habe (108).

Nach der ersten Theorie liegt beim Rheumatismus eine vermehrte Hyaluronidaseaktivität vor, während nach der zweiten These der lokalen Vermehrung niedriger polymerer Mucopolysaccharide, evtl. in Verbindung mit verminderter Hyaluronidasewirksamkeit die grössere Bedeutung zugemessen wird (209).

Nach BILLERBECK (17) entfaltet die Hyaluronidase je nach Konzentration drei verschiedene Wirkungen:

1. Ist sie in normaler Menge vorhanden, so ist ein physiologischer Abbau der Hyaluronsäure in den Interzellularräumen des Bindegewebes gesichert, und es kommt zu keiner Störung im Assimilations-Dissimilationsgleichgewicht.
2. Ist die Hyaluronidase vermindert, tritt zwangsweise eine Vermehrung der Interzellularsubstanz auf.
3. Ist die Hyaluronidase vermehrt, kommt es zu einer Erhöhung der Diffusions- und Permeabilitätsvorgänge in den Kapillarwänden und vermutlich auch in den Zellmembranen durch entsprechende elektrostatische Verschiebungen an den Grenzflächenmolekülen. Mit der Aufspaltung der Hyaluronsäure kommt es zu den Änderungen im Ionenmilieu und damit zur Verringerung der Grenzflächenspannung in Kapillaren und Zellen. Die Folge ist ein Austritt von Blutserum, das in der Haut in kurzer Zeit zum Oedem führt.

Für die Annahme einer erhöhten Hyaluronidaseaktivität werden folgende Argumente angeführt:

1. Bei akuten theumatischen Erkrankungen lassen sich speziell gegen die Hyaluronidase haemolytische Streptokokken gerichtete Antihyaluronidasen und unspezifische Hyaluronidasehemmstoffe nachweisen. Entsprechend den Immunisierungsvorgängen könnte man diese als eine sinnvolle Abwehr gegen das schädigende Agens Hyaluronidase ansehen (21), (31), (39), (41), (58), (82), (105), (127), (177), (195).

Es wird weiter angegeben, dass der Inhibitorspiegel eindeutig parallel mit dem Temperaturverlauf, mit der Blutsenkungsgeschwindigkeit und den allgemeinen Erscheinungen des Rheumatismus einhergeht. Es ist dazu allerdings zu sagen, dass sich spezifische und unspezifische Inhibitoren nicht nur bei rheumatischen Erkrankungen, sondern auch bei anderen Infekten und entzündlichen Erscheinungen nachweisen lassen (82), (83).

RÖSSING (207) konnte bei Untersuchungen des Seruminhibitorspiegels im Viskositätstest bei akuten und chronisch rheumatischen Erkrankungen relativ hohe Hemmtiter (45-67 %) nachweisen. Serienuntersuchungen bei anderen Erkrankungen aber zeigten ähnlich hohe, zum Teil sogar höhere Werte. So fand er bei gesunden

Personen Werte von 12 - 44 %, bei akuten entzündlichen Erkrankungen (Pneumonie, Angina, Diphtherie, Zystopyelitis) 56 - 72 %, bei Lungen-Tbc 36 - 70 %, bei Schwangerschaft 39 - 50 %. Nach Abklingen der Entzündung sank der Inhibitorspiegel wieder. Nach anderen Untersuchungen (27) konnten auch bei gesicherten Fällen von akut rheumatischen Erkrankungen nicht immer spezifische Antihyaluronidasen nachgewiesen werden.

Die Hyaluronidasen sind als echte Eiweisskörper Antigene. Bei wiederholter Injektion können in üblicher Weise Antiseren gewonnen werden, die spezifische Antikörper gegen die benutzte Hyaluronidase enthalten (11), (46), (56). Das menschliche Normalserum enthält eine gewisse Menge Antikörper gegen Hyaluronidase haemolytischer A-Streptokokken von Staphylokokken und Pneumokokken. Es handelt sich offenbar um eine natürliche Immunität infolge des allgemeinen Vorhandenseins der betreffenden Bakterien.

2. Bei Injektion von Hyaluronidase in die Haut oder die Synovilamembran wurden histologisch Zeichen der Entzündung festgestellt (107), (225).
3. Der Spreading-Test als Ausdruck erhöhter Diffusion wurde bei Rheumatikern meist verstärkt gefunden (6), (90), (124). Andere Autoren fanden dagegen keine deutlichen Unterschiede gegenüber Nichtrheumatikern (126).
4. Mehrfach wurde eine erhöhte Hyaluronidaseaktivität nachgewiesen (1), (57), (79), (90), (99), (122), (137), (177), (205), (220), (223), (241), (255).
5. Für die meisten in der Rheumabehandlung eingesetzten Medikamente wurde eine hyaluronidasehemmende Wirkung beobachtet. Nach MATHIES (165), (166) kommt die Antihyaluronidasewirkung der Antirheumatika durch eine Heparinausschüttung zustande, die ihrerseits durch eine Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark vermittelt wird. Es wird auch beschrieben, dass Polysaccharide der Heparingruppe eine starke Hemmung der Hyaluronidase bewirken (167), (177), (206) und Gewebe, die reich an Mastzellen und somit an Heparin sind, grosse Mengen von Hyaluronidaseinhibitoren enthalten, während das bei anderen Geweben nicht der Fall ist (79). Eine hyaluronidaseblockierende Wirkung wurde für das Salizyl gezeigt (72), (90), (91), (92), (122), (164), (219), (252). Ebenfalls eine hyaluronidasehemmende Wirkung wird dem Cortison zugeschrieben (18), (217), (219), (241), (263). Kapillarfragilität bei Ratten, hervorgerufen durch Hyaluronidase, wurde durch ACTH und Cortison wieder aufgehoben (31), ACTH und Cortison setzen die Diffusion im Farbstoff-Spreading-Test herab (8), (143), (170), (188), (189), ebenso wird die Permeabilität vermindert (223), (224), (225) und der Antihyaluronidasespiegel gesenkt (2), (40), (96), (211), (234).
Als weitere Inhibitoren bekannter Zusammensetzung wirken zahlreiche Phenole und nitrierte und acetylierte Hyaluronsäurederivate, was als Konkurrenzreaktion erklärt werden könnte. Weiter werden zu den Inhibitoren das Dicumarol (13) und das Venostasin gezählt (191), (201), (215).

Die Besserung, die bei rheumatischen Erkrankungen durch Oestrogene erzielt wurde, ist nach Ansicht verschiedener Autoren ebenfalls auf eine Hemmung der Hyaluronidase zurückzuführen (133), (144), (187), (236), (239). Nach anderer Ansicht wird durch die Oestrogene eine ACTH-Therapie betrieben, und die Erfolge werden darauf zurückgeführt. Nach OBAL (187) besteht die Oestrogenwirkung erstens in einer Anreicherung der mucoiden Zwischenzellsubstanz (Hyaluronsäure, Chondroitinschwefelsäure), zweitens in einer Hemmung der mucolytischen Fermente, besonders der Hyaluronidase, drittens in einer Erhöhung der Grenzflächenspannung sowohl der Epithelzellen, als auch der Kapillarendothelien.
Es wird auch eine Steigerung der hyaluronsäureabbauenden Kraft im Serum von Rheumatikern beschrieben (57). Unter der Vorstellung, Glucuronsäure könnte bei rheumatischen Erkrankungen entweder in Entgiftungsvorgänge eingreifen oder vom Organismus als Baustein im gestörten Stoffwechsel des mesenchymalen Gewebes verwendet werden, wurde verschiedentlich versucht, Rheumatismus mit Glucuronsäure zu behandeln und über günstige Erfolge berichtet (118), (192).

Zur Begründung der zweiten Theorie, die eine Störung im Hyaluronsäureauf- und -abbau annimmt, werden folgende Argumente angeführt:

1. Bei rheumatischen Gelenkprozessen lässt sich eine Vermehrung der Mucopolysaccharide in der Synovialmembran nachweisen (25), (199), (205), (208), (209), (221), (249), (261). Hierbei ist aber der normale Abbau, wahrscheinlich auch der Aufbau, gestört, was in dem Nachweis von vorwiegend niederpolymeren Mucopolysacchariden zum Ausdruck kommt (50), (209).

   Der Nachweis wird im allgemeinen durch Bestimmung der Viskosität der Gelenkflüssigkeit geführt, die in entscheidendem Masse vom Polymerisationsgrad der Hyaluronsäure abhängt.

2. Durch lokale Injektion von Hyaluronidase konnte bei verschiedenen Formen rheumatischer Gelenkerkrankungen Besserung erzielt werden (71), (86), (94), (182), (207), (209). Die gestörte Diffusion (lokales Oedem) wurde normalisiert, die Beschwerden in vielen Fällen gebessert. Nach anderen Auffassungen wird durch die Hyaluronidaseinjektion lediglich die visköse Flüssigkeit weiter verflüssigt und durch lokale Erhöhung der Permeabilität der Abtransport erleichtert (240).
   Die günstige Wirkung wäre somit auf eine verbesserte Gewebsdurchblutung und damit erleichterten Abtransport krankhafter Stoffe zurückzuführen.

Es werden Faktoren diskutiert, die in der Ätiologie des Rheumatismus von Bedeutung sein könnten.

Im ersten Teil werden Probleme des normalen und des krankhaft veränderten Bindegewebes diskutiert, dabei wird auf die Rolle des Bindegewebes bei den Kollagenkrankheiten und beim Rheumatismus eingegangen. Die meisten Fragen der Biochemie und Makromolekularchemie der krankhaften Bindegewebe sind noch offen. Allmählich bildet sich aber ein Programm heraus, das diese Fragen im Hinblick auf die Eigentümlichkeiten der Struktur und Funktion der Bindegewebe zu beantworten sucht. Die Faserelemente des Bindegewebes sind embryonale, reticuläre, kollagene und elastische Fasern.

Die Kittsubstanz ist ein heterogenes Gemisch hochpolymerer Substanzen. Zwei Hauptgruppen von Hochpolymeren füllen den Raum zwischen den Fibrillen: Proteine und Mucopolysaccharide. Die Proteine des Bindegewebes stammen z.T. aus dem Serum. Depolymerisation der Hyaluronsäure führt zu gesteigerter Permeabilität und erhöhtem Turgor, wie der "spreading effect" lehrt. Der Stoffwechsel der Bindegewebe wurde zu Unrecht als bradytroph bezeichnet.

Nebennierenrindenstörungen als Ursache des Rheumatismus müssen abgelehnt werden. Die These Selyes vom Rheumatismus als Adaptationskrankheit wird von der Mehrzahl der Autoren nicht anerkannt, ein Zusammenhang mit dem Gesamtphänomen des Stress aber meist zugegeben. Der Dysproteinämie, die durch pathologische Erhöhung der Gefässpermeabilität entsteht, aber umgekehrt auch eine pathologische Erhöhung der Gefässpermeabilität zur Folge hat, wird grosse Bedeutung zugemessen.

Die Wirkungsweise verschiedener Rheumamittel, die teils in einer Hemmung der Hyaluronidaseaktivität, teils in einer Stimulierung des Hypophysen-Nebennierenrindensystems besteht, wird erörtert. Die Wirkung der Antirheumatika ist an eine intakte Katecholaminausschüttung durch das Nebennierenmark gebunden.

Wenn man die heutigen Erkenntnisse der Ätiologie rheumatischer Erkrankungen betrachtet, so ist zu sagen, dass zwar zahlreiche Faktoren, die zum Teil auch ineinander übergreifen, bekannt sind, dass von einer Klärung der Probleme, die das rheumatische Krankheitsbild betreffen, aber noch nicht gesprochen werden kann.

LITERATURVERZEICHNIS

1) Abrahams, G., Glynn, I. :
Clin. Sci., 8, 171 (1949)

2) Adams, F., Kelley, V.C., Dwan, P.F., Glick, D. :
Pediatr., 7, 472 (1951)

3) Albertini v. A. : Schweiz. med. Wschr., 34, 772 (1953)

4) Albertini v. A., Metaxas, M. :
Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 9, 157 (1953)

5) Altschuler, C. H., Angevine, D. M. :
Amer. J. Pathol., 25, 1061 (1949)

6) Altschuler, C. H., Murray, D., Angevine, D. :
Amer. J. Pathol. 27, 142 (1951)

7) Arendt, M. : Dtsch. med. J., 5, 26, (1954)

8) Asboe-Hansen, J. : Acta Endocr., 9, 29 (1952)

9) Aschoff, L. : Verh. Dtsch. path. Ges. Breslau, 8, 46 (1904)

10) Baker, B. L., Whitaker, W. L. :
Endocrinology, 46, 545 (1950)

11) Behring, v. O. : Ztschr. Immunforsch., 100, 1 (1941)

12) Beiler, I. M., Martin, G. I. :
J. biol. Chemie, 172, 347 (1947)

13) Beiler, I. M., Martin, G. I. :
J. biol. Chem., 171, 507 (1947)

14) Benditt, E. P., Schiller, Matheus, M. B., Dorfman, A. :
Proc. Soc., 77, 643 (1951)

15) Bennet, G. A., Zeller, I. W., Bauer, W. :
Arch. Path. 30, 70 (1940)

16) Berthrogh, M., Rich, A. R., Griffith, P. C. :
Bull. Hopk. Hosp., 80, 131 (1950)

17) Billerbeck, K. H. : Ärztl. Forsch., 5, 197 (1952)

18) Birke, G. : Acta med. Scand., 144, 455 (1953)

19) Birkhang, K., Böse, I. :
J. Immun. 54, 107 (1946)

20) Blix, G. : Angew. Chemie, 62, 171 (1950)

21) Boyens, H. : Ther. Gegenw., 6, 168 (1950)

22) Braun, O., Weber, G. :
Klin. Wschr., 504 (1951)

23) Brien, E. J., Ziff, M. :
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 78, 324 (1952)

24) Bürger, M. : Altern u. Krankheit Thieme Verlag Leipzig 1947
Zit. : Ratschow Mediz. 18, 608 (1952)

25) Burkl, W., Sonnenschein, A. :
Virch. Arch., 322, 442 (1952)

26) Busanny-Caspari, W. :
Mediz., 43, 2022 (1959)

27) Caprio, J. M. C., Rantz, L. A., Randale, E. :
Arch. int. med. 89, 374 (1952)

28) Chain, E., Duthie, E. S. :
Brit. J. exp. Path., 21, 324 (1940)

29) Chambers, R., Zweifach, B. W. :
Phys. Rev., 27, 436 (1947)

30) Chon, T. C., Soodah, M. :
J. biol. Chem. 196, 105 (1952)

31) Coltorti, M. : Policlinico, 58, 289 (1951)

32) Coman, D. R. : Science (N. Y.) 105, 347 (1947)

33) Creditor, M. C., Bevans, M., Mundy, W. L., Rayan, C. :
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 74, 245 (1950)

34) Davidson, E. H., Blumenthal, H. J., Rosenau, S. :
J. biol. Chem. 226, 125 (1957)

35) Day, R. : Nature (London) 166, 785 (1950)

36) Dirr, Graeber: Klin. Wschr., 41, 1483 (1936)

37) Doebeli, H. : Schweiz. med. Wschr., 81, 942 (1951)

38) Domenjoz, R. : Arch. exp. Path. a. Pharmac., 225, 14 (1955)

39) Dorfman, A., Ott, M. L., Reimers, J. :
Amer. J. Dis. Childr. 77, 106 (1949)

40) Dorfman, A., Moses, F. E. :
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 73, 667 (1950)

41) Dorfman, E. : Ann. N.Y. Acad. Sci. 52, 1098 (1950)

42) Dougherty, T.F., Schneebeli, G.L. :
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 75, 854 (1950)

43) Duran-Reynals, F. :
C.R. Séances Soc. Biol. Filiales Associés, 99, 6 (1928)

44) Duran-Reynals, F. :
Science 83, 286 (1936)

45) Duran-Reynals, F. :
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 38, 763 (1938)

46) Duran-Reynals, F. :
J. of Exp. Med., 69, 69 (1939)

47) Duran-Reynals, F. :
Bact. Rev., 6, 197 (1942)

48) Duran-Reynals, F., Goldsmith, E.D. :
Science, 110, 74 (1949)

49) East, M.E., Madinaveitia, I., Todd, A.R. :
Biochemic J., 35, 872 (1941)

50) Egelius, N., Jonson, E., Sundblad:
Ann. rheum. Dis., 15, 357 (1956)

51) Ehrlich, W.E. : Amer. Heart J. 43, 121 (1952)

52) Elster, S.K., Freeman, M.E., Dorfman, H. :
Amer. J. Phys. 156, 429 (1949)

53) Elster, S.K. : Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med., 71, 15 (1949)

54) Eppinger, H. : Klin. u. Pathol. der Permeab. störungen Wien 1944

55) Eppinger, H. : Permeabilitätspath. als die Lehre vom Krankheitsbeginn
Wien (1949)

56) Evans, D.G., Perkins, F.T., Gaisford, W. :
Lancet 260, 1253 (1951)

57) Evers, A., Hartmann, F., Grüne, I. :
Ztschr. Rheumaf. 12, 90 (1953)

58) Fabinyi, R., Szebehelyi, J. :
Nature (London) 163, 533 (1949)

59) Fähndrich, W.A. : Mediz. 1450 (1952)

60) Fahr, Th. : Erg. inn. Med., 54, 357 (1938)

61) Fassbender, H. G. : Virch. Arch. 275 (1952)

62) Fassbender, H.G. : Bull. Schweiz. Akad. med. Wiss. 8, 169 (1952)

63) Fassbender, H. G. : Dtsch. med. J. 6, 369 (1955)

64) Fassbender, H. G. : Amer. Heart J. 50, 537 (1955)

65) Feldberg, W. : J. Phys. 99, 104 (1940)

66) Fellinger, K. : Wien. klin. Wschr. 1, (1950)

67) Fellinger, K., Kaindl, F., Schmid, I. :
Wien. Ztschr. inn. med. 3 (1950)

68) Fellinger, K., Schmid, I. :
Med. Klinik, 27, 949 (1953)

69) Fick, K. : Ztschr. Rheumaforsch. 19, 293 (1960)

70) Fillip, G. : Vortrag auf dem Internisten Kongr. (1959)

71) Flückinger, P. : Praxis 41, 536 (1952)

72) Forrest u. Mitarb. :J. Pharmacy u. Pharmacol. 4, 231, (1952)

73) Forster, K. A. : Pharmacie 4, 449 (1949)

74) Germuth, F.G., Medjel, G. A., Ottinger, B., Oyama, S. :
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 76, 177 (1951)

75) Gibian, H. : Angew. Chemie 63, 105 (1951) (Biolog. Bedeut. u. klin. Anwendung der Hyase)

76) Gibian, H. : Hoppey Seylers Ztschr. für phys. Chemie 291, 6 (1952)

77) Gibian, H. : Hysäure-Hyase System Ergebnisse der Enzymforsch. 13, 1, (1954)

78) Giltin, D., Craig, J. M., Janeway, C. A. :
Amer. J. Path. 33, 55 (1957)

79) Glick, D., Sylven, B. :
Science 113, 338 (1951)

80) Good, M.G. : Dtsch. med. Wschr. 76, 830 (1951)

81) Good, M.G. : Dtsch. med. J. 5, 22 (1954)

82) Good, R. A., Glick, D. :
Infect. Dis. Chic. 86, 38 (1950)

83) Grais, M. L., Glick, D. :
J. Infect. Dis. Chic. 85, 102 (1949)

84) Grassmann, W., Kühn, K.:
Hoppe Seylers Ztschr. f. phys. Chemie 301, 1 (1955)

85) Grassmann, W., Schleich, H.:
Bioch. Ztschr. 277, 320 (1935)

86) Greif, St., Wennig, F.:
Wien. med. Wschr. 103 (1953)

87) Gross, F.: Schweiz. med. Wschr. 697 (1950)

88) Gross, L., Ehrlich, J.C.:
Amer. J. Pathol. 6, 621 (1930)

89) Gross, L., Ehrlich, J.C.:
Amer. J. Pathol. 10, 467 (1934)

90) Guerra, F.: Science 103, 686 (1946)

91) Guerra, F.: J. Pharmac. 87, 193 (1946)

92) Guerra, F.: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 87, 3 (1946)

93) Hadidian, Z., Pirie, N.W.:
Bioch. J. 42, 266 (1948)

94) Hagedorn, H., Rosenthal, R.:
Zbl. chir. 77, 834 (1952)

95) Hahn, L.: Bioch. Ztschr. 318, 123 (1948)

96) Hakanson, E.Y., Luft, R.:
Acta Endocr. 3, 318 (1949)

97) Ham, J.: Mediz. 46, 1470 (1952)

98) Happel, P., Meyer, W.:
Mediz. 19, 631 (1951)

99) Hartmann, F., Matigewic:
Ztschr. Rheumaf. 1, 23 (1952)

100) Hartmann, F., Berg, D.:
Ztschr. Rheumaf. 11, 195 (1952)

101) Hartmann, F., Berg, D.:
Ztschr. Rheumaf. 11, 65 (1952)

102) Hartmann, F.: Dtsch. med. J. 14, 321 (1954)

103) Hartmann, F.: Ztschr. Rheumaf. 11, 445 (1958)

104) Hartmann, F.: Vortrag auf dem Internistenkongr. 1959

105) Harris, T. N., Friedeman, S. :
Amer. J. Dis. Childr. 77, 561 (1949)

106) Harris, S., Harris, T. N. :
J. clin. Invest. 29, 351 (1950)

107) Heinlein, H. : Zbl. allg. Path. 85, 339 (1949)

108) Heinlein, H., Ratscheck, R. :
Ärztl. Wschr. 385 (1952)

109) Hench, P. S. : Ann. Intern. Med. 7, 12, 178 (1934)

110) Hench, P. S. : Brit. Med. J. 2, 394 (1938)

111) Hench, P. S. : Arch. Intern. Med. 61, 451 (1938)

112) Hench, P. S. : Proc. Staff Mayo Clin. 13, 161 (1938)

113) Hench, P. S. : Ann. Intern. Med. 28, 309 (1948)

114) Hench, P. S. : Proc. Staff Mayo Clin. 24, 167 (1949)

115) Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, C. H., Polley, H. F. :
Arch. int. med. 85, 545 (1950)

116) Hesse, H. : Med. Mtschr. 688 (1949)

117) Hiller, H. : Med. Mtschr. 5, 302 (1952)

118) Hodas, H. : Lancet 69, 385 (1949)

119) Hoff, F. : Dtsch. med. Wschr. 77, 112, 146 (1952)

120) Holley, H. L. : Amer. J. intern. Med. 45, 550 (1956)

121) Hosemann, H. : Dtsch. med. Wschr. 78, 687 (1953)

122) Jahnke, K. H. : Ärztl. Wschr. 6, 1153 (1952)

123) Jahnke, K. K. : Virch. Arch. 329, 486 (1956)

124) Jaworsky, R. A., Farley, J. E., Barret, F. :
J. Pediatr. 37, 697 (1950)

125) Jeanloz, R. W. : Experientia, 6, 52 (1950)

126) Jones, E. S. : Ann. Rheum. Dis. 9, 137 (1950)

127) Kalbak, K. : Dtsch. med. J. 5, 315 (1954)

128) Kantor, T., Skoloff, L., Smith, A., Ziff, M. :
Ann. rheum. Dis. 10, 471 (1951)

129) Keitner, A. : Rheum. u. Bienenstichbeh. Wien u. Leipzig (1914)

130) Kelemen, E., Majores, M., Ivanyi, S., Kovacs, K. :
Exp. 6, 435 (1950)

131) Kelemen, E. : Ärztl. Wschr. 3, 707 (1948)

132) Kendall, E.C. : Brit. med. J. 2, 1295 (1951)

133) Kersley, G.D., Mandel, C., Jeffrey, M.R. :
Lancet 1, 703 (1950)

134) Kersley, G.D. : Mediz. 1454 (1952)

135) Klemperer, P., Pollack, A.D., Baehr, G. :
J. Amer. med. Ass. 118, 331 (1942)

136) Klemperer, P. : Wien. klin. Wschr. 67, 337 (1955)

137) Klemperer, P. : Am. J. Med. 10, 405 (1951)

138) Klinge, F. : Beitr. path. Anat. 83, 185 (1929)

139) Klinge, F. : Virch. Arch. path. Anat. 278, 483 (1930) und 279, 16 (1930)

140) Klinge, F. : Ergebn. allg. Path. 21, 1, (1933)

141) Klinge, F. : Hyperergie Dtsch. med. Wschr. 62, 209 (1936)

142) Klinge, F. : Mü. med. Wschr. 90, 25 (1943)

143) Koch, E., Haase, H. :
Arzneimittelforsch. 2, 464 (1952)

144) Koch, W. : Monatsh. Tierheilk. 5, 28 (1953)

145) Krausler, I., Seyss, R. :
Ztschr. Rheumaf. 15, 362 (1956)

146) Kühnau, I. : Mediz. 635 (1955)

147) Küster, F. : Klin. Wschr. 30, 999 (1952)

148) Küster, F. : Klin. Wschr. 32, 739 (1954)

149) Küster, F., Langer:
Ztschr. Kinderhk. 34, 365 (1954)

150) Küster, F., Rodeck, H. :
Ztschr. Kinderhk. 74, 382 (1954)

151) Küster, F., Schulte, F.I. :
Klin. Wschr. 35, 886 (1957)

152) Küster, F., Kroeger, K. :
Klin. Wschr. 35, 1076 (1957)

153) Leb, A. : Fortschr. d. Rö. Str. 75, 251 (1950)

154) Leonhartsberger, F. :
Mü. med. Wschr. 96, 987 u. 1039 (1954)

155) Letterer, E. : Vortr. gehalten auf dem Internistenkongr. (1959)

156) Lewin, E., Wassen:
Lancet, 2, 993 (1949)

157) Linderholm, H. : Acta Phys. Scand. 24, 161 (1951)

158) Linzbach, A. I. : Virch. Arch. 311, 432 (1943)

159) Littmann, D. S., Stockdale, R. H., Williamson, G. R. :
Arch. int. Med. 87, 707 (1951)

160) Ludwig, A. W., Boas, N. F. :
Endocr. 46, 291 (1950)

161) Lurie, M. B. : Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 39, 186 (1938)

162) Masshoff, W., Reimers, H. :
Internist. 2, 393 (1961)

163) Mathies, H. : Med. Klinik, 38, 1676 (1957)

164) Mathies, H., Jankowsky, A. :
Klin. Wschr., 35, 892 (1957)

165) Mathies, H. : Ztschr. Rheumaf. 18, 205 (1959)

166) Mathies, H. : Ztschr. ges. exp. Med., 131, 118 (1959)

167) McClean, D. : J. of Path. 54, 284 (1942)

168) McCutcheon, M., Coman, D. R. :
Cancer Res. 7, 379 (1947)

169) Meier, R., Schuler, W., Desaulles, P. :
Experientia 6, 469 (1950)

170) Menkin, V. : Amer. J. Phys. 129, 691 (1940)

171) Meyer, K., Palmer, J. W. :
J. Biol. Chem. 107, 629 (1934)

172) Meyer, K., Palmer, J. W., Smyth, E. M. :
J. of Biol. Chem. 119, 501 (1937)

173) Meyer, K., Smyth, E. M. :
J. of Biol. Chem. 119, 507 (1937)

174) Meyer, K., Dubos, R., Smyth, E. M. :
J. of Biol. Chem. 118, 71 (1937)

175) Meyer, K., Smyth, E. M., Dawson, M. H. :
Science 88, 129 (1938)

176) Meyer, K. : Amer. J. Med. 1, 675 (1946)

177) Meyer, K. : Phys. Rev. 27, 335 (1947)

178) Meyer, K. : J. of biol. Chem. 176, 993 (1948)

179) Meyer, K., Rapport, M. M. :
Science 113, 596 (1951)

180) Meyer, K., Fellig, J. :
Experientia 6, 186 (1950)

181) Meyer, W. W. : Virch. Arch. path. Anat. 314, 681 (1947)

182) Münnich, A. : Dtsch. med. Wschr. 1402 (1952)

183) Münnich, A. : Mü. med. Wschr. 98, 528 (1956)

184) Murphy, G. E. : J. exp. Med. 95, 319 (1952)

185) Nemetschek, Th., Grassmann, W., Hofmann, U. :
Ztschr. Naturf. 106, 61 (1955)

186) Neumann, E. : Arch. micr. Anat. 18, 130 (1880)

187) Obal, A. : Ärztl. Wschr. 804 (1950)

188) Opsahl, J. C. : Jale J. Biol. a. Med. 21, 255 (1949)

189) Opsahl, J. C. : Jale J. Biol. a. Med. 22, 115 (1949)

190) Pelloya, M. : Lancet 6701, 233 (1952)

191) Perlick, E., Bödecher, H. :
Mü. med. Wschr. 29, 14, 165 (1951)

192) Peterman, E. A. : Lancet 67, 451 (1947)

193) Pineus, A., Pirrie, N. W., ChangMc. :
Arch. Bioch. 19, 388 (1948)

194) Plotz, C. M. u. Mitarb. :
Arch. Dermath. 61, 619 (1950)

195) Quinn, R. W. : Ann. N. Y. Acad. Sci., 52, 1118 (1950)

196) Quinn, R. W. : J. Clin. Invest. 29, 351 (1950)

197) Quinn, C. E., Mason, R. M., Knoweldon, J. :
Brit. med. J. 2, 810 (1950)

198) Ragan, C. : Proc. Soc. exp. Biol. a. Med. 63, 572 (1956)

199) Ragan, C., Meyer, K. :
J. Clin. Invest. 28, 56 (1949)

200) Ragen, C. u. Mitarb. :
Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 72, 718 (1949)

201) Ratschow, M. : Ther. d. Gegenw. 90, 129 (1951)

202) Ratschow, M. : Ztschr. Rheumaf. 14, 76 (1955)

203) Reinert, M. : Schweiz. med. Wschr. 23, 515 (1937)

204) Rich, A.R., Bertrough, M., Burett, J. L. :
Bull. Hopk. Univ. 87, 549 (1950)

205) Rimington, C. : Ann. rheum. Dis. 8, 34 (1949)

206) Rogers, H. J. : Bioch. J. 40, 583 (1946)

207) Rössing, P. : Ärztl. Wschr. 29, 686 (1951)

208) Rössing, P. : Ztschr. Rheumaf. 11, 176 (1952)

209) Rössing, P. : Ärztl. Wschr. 9, 544 (1954)

210) Saigo, J. : J. Exp. Med. 95, 319 (1952)

211) Scalabrino, R., Grassi, C. :
Rheumatismo 3, 1 (1951)

212) Schachtschneider: Therapiekongr. Karlsruhe (1949)

213) Schade, H. : Die phys. Chemie in der inn. Med. (1923)

214) Schaffenburg, C. A., McLendry, J. B. R., McCullagh, E. P. :
Arch. ind. Med. 87, 199 (1950)

215) Scheele, I., Matis, P. :
Mediz. 20, 693 (1952)

216) Schmid, I. : Med. Klinik 24, 849 (1953)

217) Schmidt, H. : Dtsch. med. Wschr. 75, 790 (1950)

218) Schnitzer, A. : Mü. med. Wschr. 15, 466 (1955)

219) Schoen, R. : Ärztl. Fortb. 1 (1954)

220) Schoen, R. : Dtsch. med. Wschr. 77, 558 (1952)

221) Schürch, O., Viollier, G., Süllmann, H. :
Schweiz. med. Wschr. 80, 711 (1950)

222) Schwab, R. : Mü. med. Wschr. 793 (1934)

223) Seifter, J., Baeder, D. H., Begani, A. J. :
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 72, 277 (1949)

224) Seifter, J., Baeder, D. H., Dervinis, A. :
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 72, 136 (1949)

225) Seifter, J., Fitch, D. R. :
Amer. J. med. Sci. 219, 346 (1950)

226) Selye, H. u. Mitarb. :
J. Med. Assoc. 124, 201 (1944)

227) Selye, H. : Journ. clin. Endocrin. 6, 117 (1946)

228) Selye, H. : Lancet, 1, 942 (1946)

229) Selye, H. : Brit. med. J. 2, 1129 (1949)

230) Selye, H. : Stress Acta Inc., Montreal (1950)

231) Selye, H. : Einführung in die Lehre vom Adaptionssyndrom, Thieme, Stuttgart (1953)

232) Shuman, C. M., Finestone, A. J. :
Journ. exp. Biol. Med. 73, 248 (1950)

233) Slauck, A. : Mediz. 1447 (1952)

234) Smith, K., Faber, V. :
Acta Endocr. 3, 310 (1949)

235) Spain, D. M., Molosmut, N., Haber, A. :
Science 112, 335 (1950)

236) Sprunt, D. H., McDearman, Raper, J. :
Journ. exp. Med. 67, 159 (1938)

237) Sprunt, D. H., McDearman, S. :
Endocr. 27, 893 (1940)

238) Sprunt, D. H. : Journ. exp. Med. 75, 297 (1942)

239) Sprunt, D. H. : Amer. Rev. TBC 59, 185 (1949)

240) Stepanschitz, G. :
Östr. Ärztekongr. d. van Swieten-Ges., Salzburg (1953)

241) Stepanschitz, G., Kressbach, E. :
Ztschr. Rheumaf. 13, 266 (1954)

242) Storch, H. : Fortschr. Med. 69, 175 (1951)

243) Studer, A., Reber, K. :
Rheum. als Problem der exp. Med. Steinkopf Verlag, Darmstadt (1959)

244) Strominger, J. L. : Biochem. Biophys. Acta 17, 283 (1955)

245) Strominger, J. L. : Journ. biol. Chem. 224, 79 (1957)

246) Strominger, J. L. : Journ. biol. Chem. 224, 509 (1957)

247) Studer, A. : Ztschr. Rheumaf. 9, 337 (1950)

248) Studer, A. : Ztschr. f. ges. exp. Med. 121, 287 (1953)

249) Sundblad, L. : Acta orthop. Scand. 20, 105 (1950)

250) Swift, H. F. : J. exp. Med. 39, 467 (1924)

251) Swift, H. F. : Medicine 19, 419 (1940)

252) Swyer, G. I. M. : Bioch. J. 42, 32 (1948)

253) Talalajew, W. T. : Klin. Wschr. 8, 124 (1929)

254) Taubenhaus, M., Amramin, G. D. :
J. Labor a. clin. Med. 36, 7 (1950)

255) Terbrüggen, A. : Dtsch. med. J. 5, 312 (1949)

256) Terc: Wien. med. Presse 35 (1888)

257) Tischendorf, W. : Klinik der Kollagenkrankheiten Steinkopf Verlag (1959)

258) Uehlinger, E., Aktert, K., Pirozynski, W. :
Bull. Schweiz. Acad. med. Wiss. 6, 157 (1950)

259) Uehlinger, E. : Schweiz. med. Wschr. 81, 261 (1951)

260) Wagner, B. M., Tedeschi, C. G. :
Arch. Path. (Chicago) 60, 423 (1955)

261) Waine, A. : Arch. intern. Med. 86, 934 (1950)

262) Wassermann, F. : Vortrag auf dem Internistenkongr. (1955)

263) Wattenberg, W., Glick, D. :
J. Biol. Chem. 179, 1213 (1949)

264) Weidmann, H. : Acta Endocr. 13, 287 (1953)

265) Weidmann, H., Möller, H.:
Arch. exp. Path. Pharmac. 220, 6 (1953)

266) Woodbury, D. M., Rosenberg, E. F., Sayers, G.: zit. Ingle, D. J.:
J. clin. Endocr. 10, 1312 (1950)

267) Wolpers, C.: Klin. Wschr. 22, 624 (1953)

268) Wychgram, H. L.:
N. med. Welt 44, 1447 (1950)

269) Ziff, M., Kanthor, Th., Brien, E., Smith, A.:
J. clin. Invest. 32, 1253 (1953)

270) Zweifach, B. W., Chambers, R.:
Ann. N. Y. Acad. Sci. 52, 1407 (1950)

Ich danke Herrn Professor Dr. med. W. SEITZ für die Überlassung des Themas und Herrn Dr. med. H. MATHIES für die Unterstützung bei der Abfassung der Arbeit.

LEBENSLAUF

Ich, Sigurd Spieler, wurde am 6. März 1936 in Ulm (Donau) als Sohn des Rektors Albert Spieler und seiner Frau Maria geboren. Von 1942 bis 1946 besuchte ich die Volksschule und anschliessend das humanistische Gymnasium in Ulm bis zur Reifeprüfung im Jahre 1955. Im Sommersemester 1955 begann ich das Studium der Medizin in München. 1957 legte ich in München das Physikum ab, und im Frühjahr 1961 beendete ich das Studium mit dem Staatsexamen.